



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

La disfàgia orofaríngia a la malaltia de la neurona motora

Prevalença, diagnòstic i dietoteràpia

Elisabet Romero Gangonells



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

LA DISFÀGIA OROFARÍNGIA
A LA MALALTIA DE LA NEURONA MOTORA
PREVALENÇA, DIAGNÒSTIC I DIETOTERÀPIA

Elisabet Romero Gangonells



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

LA DISFÀGIA OROFARÍNGIA
A LA MALALTIA DE LA NEURONA MOTORA
PREVALENÇA, DIAGNÒSTIC I DIETOTERÀPIA

ELISABET ROMERO GANGONELLS

- 2024 -

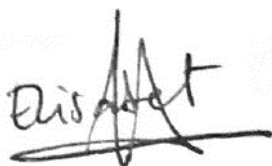
UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

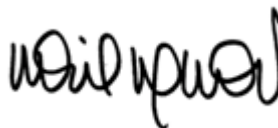
Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia
Hospital Universitari de Bellvitge, Campus Bellvitge

**LA DISFÀGIA OROFARÍNGIA
A LA MALALTIA DE LA NEURONA MOTORA
PREVALENÇA, DIAGNÒSTIC I DIETOTERÀPIA**

Memòria presentada per Elisabet Romero Gangonells
per optar al títol de doctora per la Universitat de Barcelona



Doctoranda:
Elisabet Romero Gangonells



Tutora:
Dra. Maria Izquierdo Pulido



Directores:
Dra. Maria Núria Virgili Casas



Dra. Maria Antònia Barceló Rado

JULIOL de 2024

AQUESTA TESI HA ESTAT POSSIBLE GRÀCIES A...



L'ajuda a la intensificació per professionals sanitaris de l'HUB, per a la finalització de la tesi doctoral l'any 2024, atorgada pel Comitè de recerca.



Pel finançament del projecte de recerca 2017-2020



Pel premi econòmic al millor projecte de millora assistencial, 2019



Pel suport institucional

“AVUI ÉS EL MILLOR DIA”

Judit Neddermann

A totes les persones que m'heu acompanyat
en aquesta etapa del camí

Índex

Índex de figures, imatges i taules	5
Resum I Abstract.....	6
I. Introducció.....	10
1. Malaltia de la neurona motora	10
1.1 Fisiopatologia de la malaltia	10
1.2 Diagnòstic i tractament.....	14
1.3 Pronòstic i supervivència	16
1.4 Epidemiologia.....	18
1.5 Presentacions clíniques	20
2. L'afectació bulbar a l'MND i la disfàgia	22
2.1 Diagnòstic de la disfàgia.....	25
2.2 Tractament dietètic de la disfàgia	29
2.3. Vies alternatives d'alimentació	33
II. Justificació	35
III. Hipòtesis.....	37
IV. Objectius	39
V. Resultats i publicacions	41
1. Resum dels resultats obtinguts.....	41
2. Còpia de les publicacions presentades.....	42
VI. Discussió global dels resultats obtinguts	103
VII. Conclusions	119
VIII. Referències.....	121
IX. Annexes.....	- 137 -

Índex de figures, imatges i taules

FIGURES

Figura 1: representació de l'espectre de l'MND	12
Figura 2: representació de les neurones motores	13
Figura 3: caracterització dels fenotips de l'MND	21
Figura 4: representació de la neurona motora afectada segons fenotip	21
Figura 5: descriptors IDDSI. Versió en anglès i traducció al castellà	30
Figura 6: resum caracterització descriptors IDDSI. Versió en anglès	31
Figura 7: valoració de les textures segons descriptors IDDSI	32

IMATGES

Imatge 1: exemple de preparacions alimentàries en diferents textures	91
Imatge 2: preparacions alimentàries, descriptors IDDSI nivell 4-5-6	91
Imatge 3: mostres de les preparacions alimentàries congelades	92
Imatge 4: mostres de les preparacions alimentàries servides	92
Imatge 5: consulta on es realitzava el panell de valoració sensorial	94
Imatge 6: visió des del lloc on es situava el pacient	94
Imatge 7: qüestionari de valoració sensorial	95

TAULES

Taula 1: característiques demogràfiques i clíniques dels pacients	97
Taula 2: puntuacions mitjanes de cada preparació alimentària	98
Taula 3: característiques dels pacients que feien modificació textura	99
Taula 4: puntuacions de les preparacions estratificat per disfàgia	100

Resum I Abstract

[CAT]

Introducció: la malaltia de la neurona motora (MND) cursa amb debilitat progressiva de la musculatura i acaba conduint a la mort del pacient en 3-5 anys. La supervivència augmenta fins a 10 anys en alguns fenotips. És considerada una malaltia minoritària, té una prevalença de 3-5 casos/100.000 habitants, i una incidència d'1-2 casos nous/100.000 habitants a l'any. L'afectació de la motoneurona superior i/o inferior en diferents territoris musculars dona lloc als diferents fenotips de la malaltia. L'ELA és la forma més prevalent, però en el moment actual, l'MND engloba 6 fenotips diferents. La disfàgia orofaríngia és altament prevalent, aproximadament el 35% dels pacients presenten un fenotip d'inici amb afectació bulbar i disfàgia, i està descrit que fins un 80% dels pacients arribaran a desenvolupar disfàgia, independentment del fenotip d'inici. Aquesta condició limita la qualitat de vida de qui la pateix, i per això és imprescindible fer-ne un diagnòstic acurat i precoç.

Objectius: anàlisi dels qüestionaris i escales de valoració de la disfàgia, així com l'ús de la tècnica instrumental *gold standard* (la videofluoroscòpia), en una població amb MND. L'estudi de prevalença de disfàgia en una mostra de pacients amb MND i la seva influència en la forma farmacèutica de riluzol i la supervivència. Per últim, millorar la qualitat assistencial amb l'elaboració de guies d'alimentació per a pacients amb MND i disfàgia, amb propostes de modificació de la textura dels aliments, per tal que els pacients puguin cobrir els seus requeriments nutricionals, augmentats per la pròpia malaltia.

Resultats: els instruments de cribatge de la disfàgia disponibles són poc específics i sensibles en població amb MND. El qüestionari de qualitat de vida per a persones amb disfàgia (SwalQoL), així com les escales de valoració clínica específiques de l'MND, l'escala de

severitat (ALS-SS) que avalua la deglució, aporten una informació més acurada de la presència de disfàgia en aquests pacients. En concret, el qüestionari SwalQoL FS revisat, desenvolupat en aquesta tesi, podria ser un bon instrument de cribatge per als pacients amb MND que realment no tenen disfàgia. La valoració instrumental de la disfàgia és d'especial interès ja que aporta informació objectiva sobre l'afectació del territori bulbar i la presència de signes d'alteració de la deglució que sovint passen desapercebuts amb la valoració clínica. La disfàgia condiona la supervivència. Els pacients amb disfàgia tenen una supervivència menor que els pacients sense disfàgia. I s'ha observat que l'escenari pitjor és la disfàgia a líquids i sòlids, seguits dels que tenen disfàgia a sòlids i finalment dels que tenen disfàgia a líquids, diferències estadísticament significatives, ($p < 0,001$).

La publicació de la guia "Con Gusto", amb la posterior ampliació "Comer y beber Con Gusto" suposa una millora de la qualitat assistencial dels pacients amb MND. La textura de fàcil deglució proposada a la segona part de la guia obre possibilitats de major adherència a les modificacions de textura per a persones amb disfàgia tal i com mostra el panell de valoració sensorial efectuada.

Conclusions: Entre les eines disponibles per al cribatge i valoració de la disfàgia, la que presenta una millor especificitat i sensibilitat en pacients amb MND és l'ALS-SS. L'EAT-10 és menys precís en pacients amb MND. Aquests minimitzen els símptomes de disfàgia, l'ús de la videofluoroscòpia és necessari per objectivar les alteracions de la deglució.

Disposar d'una guia d'alimentació específica per a l'MND i centrada en la disfàgia és de gran interès. Permet l'abordatge de la disfàgia a l'MND i en altres patologies que cursen amb disfàgia orofaríngia. Aquesta guia contribueix a millorar la qualitat assistencial dels professionals de la salut i la qualitat de vida dels malalts i cuidadors encarregats de les elaboracions alimentàries de pacients amb disfàgia.

[ENG]

Introduction: motor neuron disease (MND) is a neurodegenerative condition leading a progressive weakness of the muscles and ends up leading to the patient's death in 3-5 years. In some phenotypes, the survival is extended up 10 years. The involvement of the upper and/or lower motor neuron in different muscle territories gives rise to the different phenotypes of the disease. ALS is the most prevalent form, but MND currently encompasses 6 different phenotypes. Oropharyngeal dysphagia is highly prevalent, it has been described that up to 80% of patients will develop dysphagia. This condition limits their quality of life, it is essential to make an accurate and early diagnosis.

Objectives: to analyse questionnaires and rating scales for dysphagia, as well as the use of the gold standard instrumental evaluation (videofluoroscopy), in a MND population. Study of the prevalence of the dysphagia in a sample of patients with MND and its influence on the use of different riluzole oral formulation, and survival. Finally, improve MND patient's quality of life with food guides and recipes of modified texture food.

Results: Available dysphagia screening test are not very specific and sensitive in the MND population. Of those studied, the ones that provide the most accurate information about dysphagia in MND patients are the swallowing quality of life questionnaire (SwalQoL), as well as the ALS severity scale (ALS-SS). The revised SwalQoL FS questionnaire, developed in this thesis, could be a good screening for those patients who doesn't have dysphagia. The videofluoroscopy provides objective information on the involvement of the bulbar territory and the presence of signs of dysphagia unnoticed with the clinical assessment. Patients with dysphagia have a shorter survival than patients without dysphagia.

"Con Gusto" guide and its extension "Comer y beber Con Gusto, they mean an improvement in the quality of care for patients with MND. The recipes with easy-to-swallow texture could improve adherence to the dietary treatment of dysphagia, as shown by the sensory evaluation panel.

Conclusions: Among the tools available for the screening and assessment of dysphagia, the one with the best specificity and sensitivity in patients with MND is the ALS-SS. Patients with MND minimize the symptoms of dysphagia. The use of the videofluoroscopy is necessary to objectify swallowing disorders.

Having a specific feeding guide for MND and focused on dysphagia is of great interest. It allows the approach of dysphagia in MND and in other pathologies. This guide contributes to improving the quality of care of health professionals and the quality of life of patients and their caregivers.

I. Introducció

1. Malaltia de la neurona motora

1.1 Fisiopatologia de la malaltia

La malaltia de la neurona motora (*motor neuron disease*, MND, de les sigles en anglès) és una malaltia neurodegenerativa de les neurones motores que cursa amb debilitat i atròfia muscular progressiva, específica del sistema motor (1). Com a conseqüència de la pèrdua d'innervació muscular a diferents territoris acaba produint una pèrdua funcional de la musculatura esquelètica i dona lloc a una fallada respiratòria que condueix a la mort del pacient (2) en el termini de 3-5 anys des de l'inici dels símptomes. En alguns casos la supervivència arriba als 10 anys (3).

Les neurones motores afectades poden ser la primera, o motoneurona superior (*upper motor neuron*, UMN, de les sigles en anglès), la segona, o motoneurona inferior (*lower motor neuron*, LMN, de les sigles en anglès), o una combinació de totes dues (UMN+LMN). En un mateix territori muscular poden afectar-se simultàniament els dos tipus de neurones o bé afectar-se inicialment una i posteriorment l'altra. També poden existir afectacions de diferent motoneurona a diferents territoris musculars. Segons aquestes distribucions donarà lloc a diferents fenotips de la malaltia, tal com es descriurà més endavant.

Els signes i símptomes derivats de l'afectació de cada tipus de motoneurona són diferents. L'afectació de la UMN dona lloc a l'espasticitat muscular amb pèrdua de destresa, hiperreflèxia (reflexos patològics) i labilitat emocional quan l'afectació es produeix en territori bulbar. En canvi, l'afectació de la LMN dona lloc a debilitat muscular (parèsia) i atròfia, a més de fasciculacions (alteració de l'excitabilitat de la membrana neuronal), rampes, hipotonia i areflèxia. Aquesta darrera poc freqüent ja que la característica més comuna és la hiperreflèxia (2).

En els darrers anys s'ha vist que l'MND no es limita exclusivament a dèficits motors, sinó que els pacients desenvolupen canvis en la funció executiva, del llenguatge i de la memòria, a més de símptomes neuropsiquiàtrics com apatia, desinhibició, pèrdua d'empatia, amb patrons similars a la dels pacients amb demència frontotemporal (4).

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) o *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS, de les sigles en anglès, és el fenotip clínic més prevalent de l'MND i cursa amb afectació de les dues neurones motores. El terme ELA sol utilitzar-se indistintament per referir-se a qualsevol fenotip de l'MND, però realment només és una de les possibles formes. Dins l'espectre de l'MND podem trobar "formes completes" amb afectació combinada de la UMN+LMN en diferents territoris musculars (ELA clàssica), i "formes incompletes" amb afectació exclusiva de la UMN o de la LMN generalment limitat a un únic territori muscular (5). És el cas dels fenotips esclerosi lateral primària (ELP) o *primary lateral sclerosis*, PLS, de les sigles en anglès, i atrofia muscular progressiva (AMP) o *progressive muscular atrophy*, PMA, de les sigles en anglès. Aquests fenotips presenten afectació exclusivament de la primera neurona motora en el cas de la PLS i de la segona neurona motora exclusivament, en el cas de la PMA (3)(6)(7). La variabilitat en la presència de signes de primera i/o segona motoneurona explica l'heterogeneïtat clínica de l'MND i les diferències en la supervivència (8) (Figura 1).

Figura 1: Representació de l'espectre de l'MND. Formes completes i incompletes

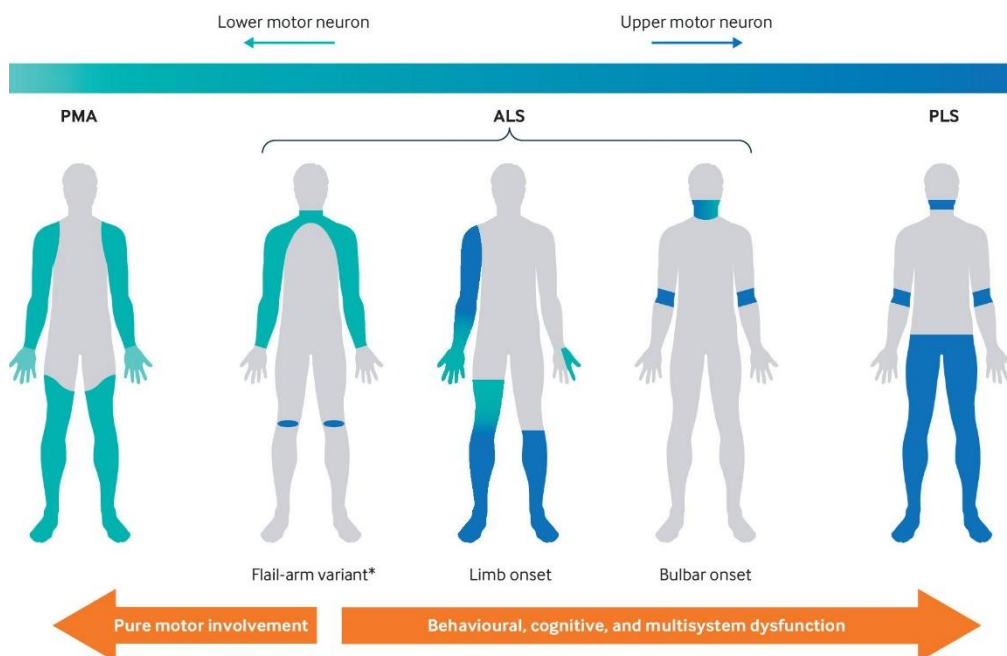


Figura original de Mahoney CJ et al. (118).

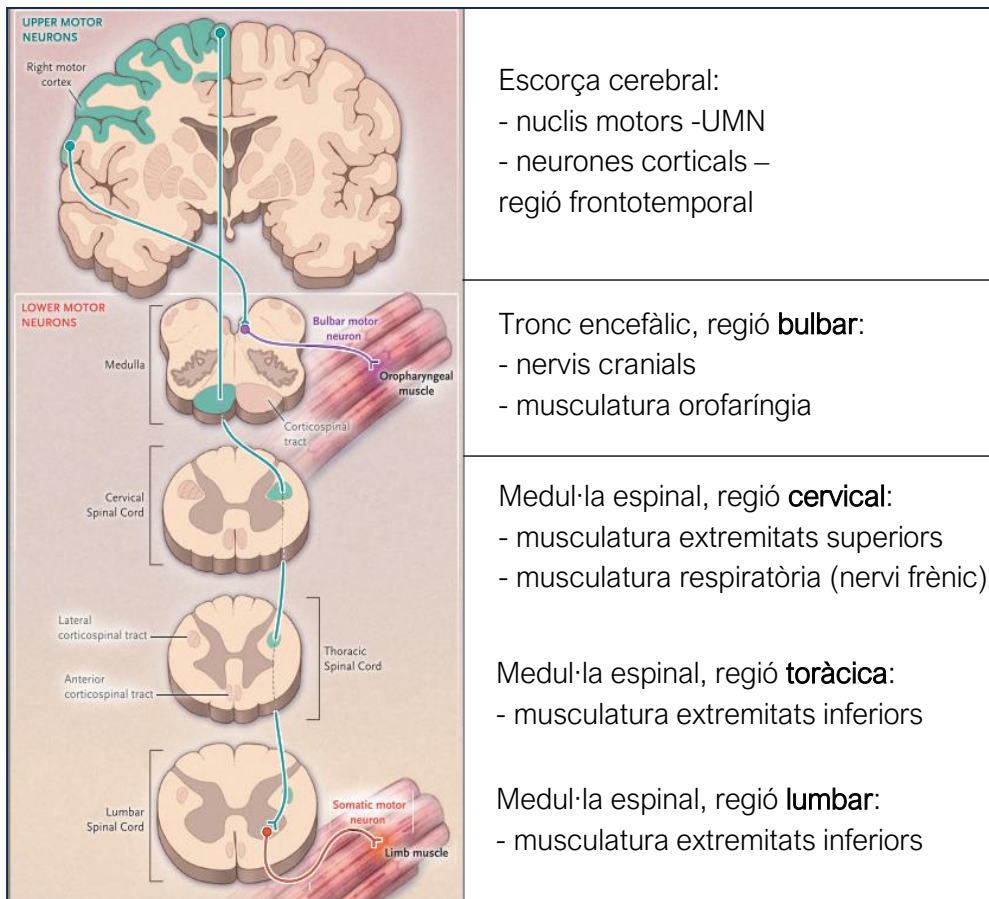
PMA=AMP, Atrofia muscular progressiva. PLS = ELP, Esclerosi lateral primària

*es representa la variant flail-arm però també aplica per la variant flail-leg.

Per entendre millora la fisiopatologia de la malaltia, cal recordar que la UMN es troba a nivell de l'escorça cerebral. Conduïx els estímuls des de l'àrea motora cortical fins als nuclis motors dels nervis o parells cranials (situats al tronc encefàlic) o bé arriba fins a la medul·la espinal. Al llarg de la medul·la espinal constitueix les vies de conducció d'impulsos motors (tracte corticoespinal) a través de les zones laterals de la substància blanca fins arribar a la prominència anterior de la substància grisa on fa sinapsi amb el cos de la segona motoneurona.

La LMN es troba a la prominència anterior de la substància grisa de la medul·la espinal i innerva la musculatura esquelètica per donar lloc a la contracció voluntària del múscul (Figura 2).

Figura 2: Representació de les neurones motores i els territoris musculars innervats



Adaptació de la imatge original de Brown et al. 2017 (38)

1.2 Diagnòstic i tractament

1.2.1 Diagnòstic

Establir un diagnòstic d'MND és complex per la gran variabilitat clínica d'aquesta, amb múltiples presentacions que es poden confondre amb altres malalties neurològiques. El diagnòstic es basa en la clínica, signes d'alteració de la motoneurona superior i/o inferior i regions afectades; a més de l'avaluació electrofisiològica del múscul mitjançant electromiografia. El comitè internacional d'experts en MND va arribar a un primer consens el 1994. Va establir i publicar els criteris per al diagnòstic de l'MND sota el nom de criteris El Escorial (9). Una nova trobada d'experts a Airlie House el 1998 va donar lloc a la publicació l'any 2000 dels criteris El Escorial revisats o El Escorial – Airlie House (10) amb una revisió i ampliació de les categories diagnòstiques. El 2006 hi va haver un nou consens d'experts a Awaji, i es va formular l'algoritme Awaji-Shima publicat el 2008 (11) on es van establir tres categories diagnòstiques: ELA definitiva, ELA probable i ELA possible; que són d'utilitat encara en el moment actual. (Annex 1: criteris diagnòstics).

Les revisions constants dels criteris diagnòstics tenen com a objectiu augmentar la sensibilitat d'aquests per poder incloure el major nombre possible de pacients amb MND malgrat presentin una variabilitat fenotípica que portaria a la seva exclusió (12). És a dir, intentar reduir el nombre de pacients que quedarien sense diagnòstic perquè no encaixen en els criteris diagnòstics malgrat que la valoració clínica porti a la sospita diagnòstica d'una malaltia dins l'espectre de la malaltia de la neurona motora.

Els avenços en la investigació de l'MND han permès desenvolupar nous biomarcadors, descriure gens relacionats amb la malaltia i demostrar la presentació d'alteracions cognitivo-conductuals no descrites prèviament. Les millores en tècniques d'imatge i proves neurofisiològiques permeten una millor descripció de les alteracions de la primera neurona motora. Per aquest motiu, el 2019, es va fer un nou consens d'experts internacional que va definir i publicar el

2020 els criteris Gold Coast (13) (Annex 1). Aquests criteris amplien la informació de com s'han de tenir en compte els criteris clínics usats fins a dia d'avui (Awaji 2008) i estableix clarificacions importants sobre aquests. Els criteris Gold Coast 2020 permeten una millor definició i diagnòstic de l'MND. Es postula que no és una malaltia limitada al sistema motor sinó que també té afectacions a nivell cognitivoconductual o psiquiàtriques, i alteracions genètiques. De moment, no inclou aquestes alteracions com a criteris diagnòstics essencials, sinó que postula que poden servir per a obtenir un subtipus de classificació de la malaltia. Aquests criteris han de ser sotmesos a discussió i estudis de recerca per comprovar-ne la utilitat en la pràctica clínica.

1.2.2 Tractament

Fins ara no hi ha un tractament curatiu ni que pugui revertir la progressió de la malaltia. El tractament de la malaltia es centra en millorar la qualitat de vida del pacient i augmentar-ne la supervivència. Les guies de pràctica clínica a l'MND estableixen que s'ha de donar una atenció assistencial en centres de referència i que s'ha d'oferir el tractament farmacològic disponible (14).

El seguiment del pacient amb MND s'ha de fer amb una periodicitat de 3-4 mesos per part d'equips multidisciplinaris en centres d'atenció especialitzada en la malaltia (centres de referència). Segons el moment evolutiu de la malaltia s'oferiran al pacient els tractaments mèdics relacionats amb l'augment de la supervivència: la ventilació no invasiva (VNI) i la col·locació d'una gastrostomia d'alimentació (15).

L'únic tractament farmacològic aprovat per l'agència reguladora del medicament europea (EMA) és el riluzol i pot alenir la progressió de la malaltia (16). Una dosi diària de 100mg de riluzol és raonablement segura i probablement perllonga la mitjana de supervivència en uns dos o tres mesos en pacients amb ELA (17); fins i tot, altres estudis recents apunten que la supervivència pot augmentar entre sis i dinou mesos en pacients tractats amb riluzol (18).

No està ben establert l'estadi de progressió de la malaltia més adequat per iniciar el tractament amb riluzol (19) ni la durada d'aquest (20)(21). En el moment actual, el fàrmac està disponible en comprimits i suspensió oral, i ja s'ha demostrat que són formes bioequivalents (22). L'any 2014 l'agència espanyola del medicament i productes sanitaris (AEMPS) autoritza per primera vegada la comercialització de la suspensió oral. Fins aquell moment, l'única formulació disponible era en comprimits, des de l'any 1996. Les dues formes farmacèutiques possibiliten una millor adherència al tractament. L'inici del tractament amb riluzol en suspensió oral evita els canvis de forma farmacèutica al llarg de la progressió de la malaltia i garanteix el compliment del tractament (23), fins i tot en pacients portadors de gastrostomia d'alimentació (24).

1.3 Pronòstic i supervivència

En un mateix estadi de progressió de la malaltia segons el sistema de classificació King's (25) hi ha diferències importants en la supervivència segons l'inici de la malaltia (4). Els factors que es relacionen de forma independent amb una supervivència més gran són l'edat (menor de 55 anys), el lloc d'inici (espinal) i el tractament amb riluzol (26).

S'ha informat d'una supervivència mitjana des de l'inici dels símptomes entre 3 i 5 anys (27), però s'observa una gran variabilitat en el temps de supervivència segons els fenotips, tal com es descriu a la literatura (28). Els pacients amb fenotips d'MND diferents de l'ELA clàssica tenen un pronòstic millor (29). La supervivència és més llarga en les formes de patró aïllat, com les síndromes *flail leg* i *flail arm*, o les variants AMP, ELP i aquells fenotips amb predomini de motoneurona superior. Totes elles tenen una evolució clínica menys agressiva i una supervivència significativament més llarga, que pot arribar fins als 10 anys o més (8). El mal pronòstic s'associa a una afectació bulbar, ja sigui com a forma d'inici (30) o per progressió en pacients amb ELA d'inici espinal (31). La presència de demència frontotemporal a l'MND, en general, suposa un pitjor

pronòstic (32). Els pacients amb un fenotip d'inici respiratori tenen un mal pronòstic, però es poden beneficiar d'una ventilació no invasiva d'instauració primerenca (33).

La supervivència i els costos associats a l'ELA són difícils d'estimar degut a la naturalesa progressiva de la malaltia i la gran variabilitat de recursos disponibles en funció de la regió o el país avaluat (34). De tota manera, està ben establert que els costos associats a l'ELA augmenten a mesura que la malaltia s'acosta a una fase terminal. Les guies NICE "per a l'ús de riluzol en el tractament de l'MND" publicades el 2001 (35) apunten que a més del cost net anual del riluzol (estimat en 3.718£ a UK) cal tenir en compte la qualitat de vida per any guanyat en la supervivència del pacient. Tavakoli et al. (36)(37) van analitzar el cost-utilitat del riluzol a l'MND segons l'estadi de la malaltia i van estimar el cost per "anys de vida ajustats per qualitat" (AVAC), comparat amb el tractament simptomàtic. Van classificar la malaltia en 4 moments evolutius o estadis: lleu, moderat, greu i terminal, i van observar que el riluzol augmentava la supervivència més de 6 mesos, dels quals 5 mesos eren en estadis inicials de la malaltia (predominantment en estadi moderat). Un estadi on la qualitat de vida és relativament alta i els costos de l'assistència tendeixen a ser menors que en estadis més avançats. Estimen que el cost mitjà per anys de vida ajustats per qualitat és de 22.086£, que correspon a un cost per any de vida guanyat d'uns 14.370£.

1.4 Epidemiologia

La incidència d'MND a Europa i als Estats Units és de 1-2 casos nous/100.000 habitants a l'any, amb una prevalença aproximada de 3-5 casos/100.000 habitants (38).

Una revisió bibliogràfica amb 37 estudis liderada per Chiò et al. (39) amplia el rang d'incidència (amb 35 estudis) i la prevalença (amb 20 estudis), estratificada per països i continents. S'estima una incidència entre 0,5 i 3,6 casos nous/100.000 habitants a Europa, xifra similar als Estats Units i el Canadà. A l'Àsia l'estimació d'incidència és de 2,7 casos nous/100.000 habitants a l'any, i és menor a la Xina que al Japó o Nova Zelanda. La prevalença reportada en aquesta publicació també és més gran, a Europa oscil·la entre 1,1 i 8,2 casos/100.000 habitants, als Estats Units i Canadà està entre 2,9 i 3,9 casos/100.000 habitants, mentre que al registre d'Àsia la prevalença oscil·la des d'1 cas/100.000 habitants a la Xina, fins a 11,3 casos/100.000 habitants al Japó. Està descrita una inusual prevalença d'MND a la península de Kii (Japó) (40).

L'estudi publicat per Barceló et al. (41) amb una cohort de pacients espanyola (n=850) mostra que la incidència de l'MND està en 1,7-2,2 casos nous per 100.000 habitants/any. L'estratificació per fenotips mostra que la incidència més gran és d'ELA, entre 1,4 i 1,8 casos per 100.000 habitants/any; i és molt menor per a la resta dels fenotips: entre 0,2 i 0,6 casos per 100.000 habitants/any a l'AMP i 0,4-0,5 casos d'ELP per 100.000 habitants/any. La prevalença de l'MND és semblant a la descrita anteriorment, entre 3,9 i 6,3 casos/100.000 habitants; que estratificada per fenotips és majoritària per a l'ELA, entre 3,3 i 5,1 casos/100.000 habitants i la resta dels fenotips amb prevalences molt menors: entre 0,06 i 0,6 casos d'AMP/100.000 habitants i entre 0,05 i 1,9 casos d'ELP/100.000 habitants.

La incidència augmenta amb l'edat, assolint el màxim al voltant dels 70 anys, 70-74 anys en homes i 65-69 anys en dones, disminuint

ràpidament a partir dels 80 anys (42). La mitjana d'edat en el moment del diagnòstic està descrita al voltant dels 65 anys (41)(42) i és més gran en dones que en homes (67-68 i 64,1-65 anys respectivament) (42)(43). La incidència anual i la prevalença són més grans en homes que en dones, amb una proporció d'homes/dones 1,3/1 en incidència i 1,5/1 en prevalença (42)(44).

El retard diagnòstic de la malaltia està descrit al voltant dels 9-12 mesos (45) o més recentment entre els 10-16 mesos des de l'inici dels símptomes fins al diagnòstic (46). En els casos d'ELA familiar, el diagnòstic és més precoç perquè l'afectació genètica condiciona en alguns casos l'aparició de la malaltia de manera més primerenca (6). Aproximadament un 10% dels casos d'ELA són d'etiologia familiar (component genètica hereditària) i el 90% restant són considerats dins el grup d'etiologia esporàdica (ocorren sense antecedents familiars i l'origen es desconeix). Les formes d'ELA familiar són hereditàries i en un 80% dels casos estan identificades mutacions conegudes en alguns gens com SOD1, FUS, C9orf72 i TARDBP (TDP-43) (47). S'ha vist que les mutacions en aquests gens es descriuen amb més freqüència en determinats perfils de pacients, com el cas del gen FUS, relacionat amb formes de malaltia més joves, el gen C9orf72 amb més prevalença en inicis de forma bulbar, o les mutacions en el gen SOD1 rarament es relacionen amb fenotips d'inici bulbar (48)(49). En els darrers 5 anys s'han descrit un nombre important de gens implicats en la fisiopatologia de l'MND, i actualment hi ha més de 40 gens descrits, que no només expliquen casos d'ELA familiar, sinó que també es troben en pacients amb ELA esporàdica (50).

1.5 Presentacions clíniques

L'ELA és el fenotip més prevalent de la malaltia de motoneurona, suposa un 85,5-96,7% dels casos (41). Està descrit que al voltant del 70% dels casos d'ELA son d'inici espinal i al voltant del 25% son d'inici bulbar; el 5% dels casos restants són d'inici respiratori (8)(51).

Trobem un ampli espectre de presentacions clíniques englobades amb el nom d'MND. La presentació clínica de la malaltia es pot classificar segons la regió somàtica (UMN o LMN) i anatòmica (bulbar, cervical, lumbar) afectada inicialment, donant lloc als diferents fenotips (4).

- 1) Territori bulbar: musculatura orofaríngia.
 - i. ELA clàssica bulbar
 - ii. Paràlisi bulbar progressiva (PBP)
 - iii. Paràlisi pseudobulbar.
- 2) Territori cervicobraquial: musculatura extremitats superiors (EESS) i/o respiratòria.
 - i. ELA clàssica espinal, afectació EEES
 - ii. ELA clàssica, afectació respiratòria
 - iii. ELA espinal, síndrome de braç caigut (*flail arm*)
 - iv. Atròfia muscular progressiva (AMP).
- 3) Territori dorsal i lumbosacre: musculatura de les extremitats inferiors (EEII).
 - i. ELA clàssica espinal, afectació EEII
 - ii. ELA espinal, síndrome de cama caiguda (*flail leg*).
 - iii. Esclerosi lateral primària (ELP).

Cada fenotip ve caracteritzat per la pèrdua de neurones motores, superiors i/o inferiors, als diferents territoris (Taula 1 i Figura 3).

Figura 3 Caracterització dels fenotips de l'MND.

Fenotipo	Motoneurona afectada		Región anatómica afectada		
	UMN	LMN	Bulbar (m. orofaríngea)	Cervical (EESS)	Lumbar (EEII)
ELA clásica bulbar	++	+++	+++	+/-*	+/-*
PBP	-	+++	+++	+/-	+/-
ELA respiratoria	+/-	+/-*	-	++ diafragma	-
ELA clásica espinal	++	+++	+/-*	+++	+++
Flail arm	+/-	+++	-	+++	+/-*UMN
Flail leg	+/-	+++	-	-	+++
ELP (v parálisis pseudobulbar)	+++	+/-**	++v	++	+++
AMP	+/-**	+++	-	+++	+

ELA=esclerosis lateral amiotrófica, PBP=parálisis bulbar progresiva, ELP= esclerosis lateral primaria, AMP = Atrofia muscular progresiva.

UMN=upper motor neuron, motoneurona superior. LMN=Lower motor neuron, motoneurona inferior. EESS = extremidades superiores, EEII=extremidades inferiores.

* Afectación tardía, ** afectación muy tardía (más de 4 años). Si existe afectación antes de 4-5 años, se reclasifica como ELA clásica. v si la afectación es predominantemente bulbar, se denomina parálisis pseudobulbar. Tiene mejor pronóstico que PBP, tiene asociada menor labilidad emocional que PBP.

Taula adaptada de Chio et al (51) i completada amb Goutman et al. (4)

Figura 4: Representació gràfica de l'afectació de les neurones motores en diferents territoris musculars segons els fenotips

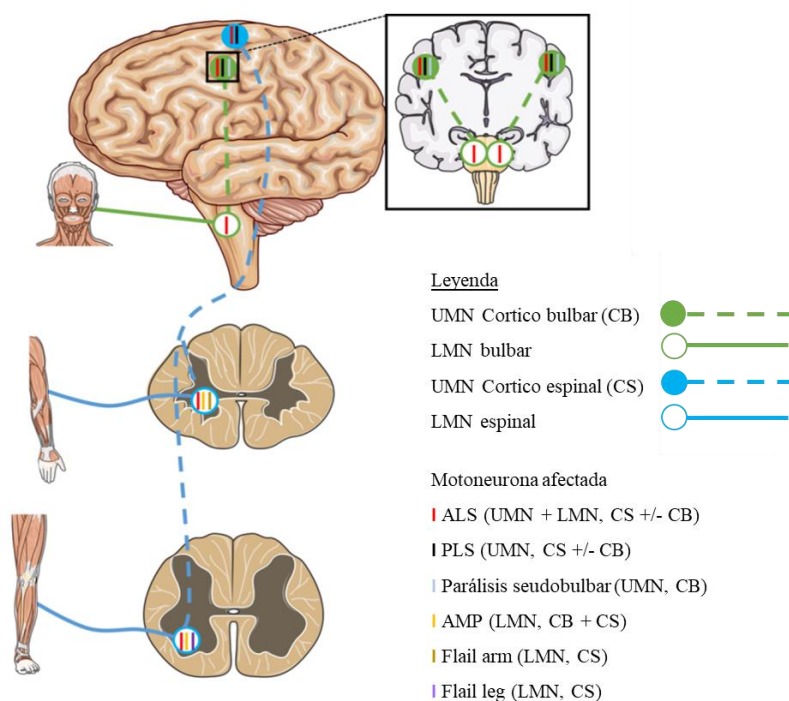


Figura traduïda, original de Connolly O et al. (119)

2. L'afectació bulbar a l'MND i la disfàgia

Les alteracions de la musculatura en territori bulbar poden cursar amb debilitat de la musculatura orofaríngia (afectació de la neurona motora inferior). Aquesta és coneguda com a paràlisi bulbar, donant lloc a l'atròfia muscular i fasciculacions linguals. També pot cursar amb espasticitat muscular a nivell orofaríngi (afectació de la neurona motora superior) coneguda com a paràlisi pseudobulbar, donant lloc a rigidesa en la musculatura facial, mandibular, faríngia, laríngia, paladar tou i llengua; a més comporta associada una labilitat emocional (plor i riure patològics) (52). Aquestes afectacions del territori bulbar donen lloc a la disàrtria (dificultat per articular la parla) i la disfàgia (dificultat per a la deglució).

Fisiologia de la deglució

La hipofaringe és la cavitat responsable de funcions vitals com ara la respiració i la deglució. La protecció de la via aèria durant la deglució és la funció més important que es duu a terme en aquesta regió anatòmica. Consta de 4 moviments encadenats: elevació laríngia, contracció lingual, inversió de l'epiglòtis i tancament de les cordes vocals. Qualsevol situació que alteri algun dels moviments de protecció de la via respiratòria pot donar lloc a una penetració o aspiració del bol alimentari (53). Aquesta alteració de la seguretat es pot fer evident, activant el reflex tussigen, o bé passant inadvertida, amb penetracions o aspiracions silents que poden donar lloc a complicacions respiratòries que inicialment podrien passar inadvertides. D'altra banda, poden existir alteracions de l'eficàcia de la deglució, generant residu del bol alimentari en diferents regions de la cavitat orofaríngia.

Disfàgia

En les malalties neurodegeneratives un dels símptomes més invalidants és la disfàgia. Aquesta és un conjunt de símptomes que es defineixen per la dificultat de formar i propulsar el bol alimentari de forma eficient i segura des de la boca fins a l'estómac, passant per la faringe i l'esòfag (54).

La disfàgia es caracteritza per una manca d'eficàcia i/o seguretat de la deglució; la ineficàcia dona lloc a una malnutrició i deshidratació mentre que la inseguretat augmenta el risc de pas d'aliment a la via respiratòria, originant infeccions respiratòries (pneumònies per broncoaspiració). Aquestes complicacions augmenten la morbiditat, deterioren la qualitat de vida del pacient i n'augmenten el risc de mortalitat (55). S'estima que un pacient amb disfàgia té entre 1,6 i 11,9 vegades més de risc de patir pneumònia que un pacient sense disfàgia (56) i que la mortalitat a l'any d'un episodi de pneumònia per broncoaspiració és del 70,9% mentre que per altres pneumònies és només del 48,9% (57). El rang de prevalença de pneumònia per broncoaspiració s'estableix entre un 6% i un 53% de totes les pneumònies, depenent de la definició triada i de la cohort de pacients estudiada (56)(57)(58).

La deglució compren tres fase: oral, faríngia i esofàgica. Una alteració entre el tancament labial (inici de la fase oral) i l'esfínter esofàgic superior (fi de la fase faríngia) dona lloc a la denominada disfàgia orofaríngia (DO); mentre que una alteració de la deglució a nivell d'esòfag (al tram comprès entre l'esfínter esofàgic superior i l'esfínter esofàgic inferior) dona lloc a una disfàgia esofàgica (DE).

A l'MND, l'afectació de les neurones motores al territori bulbar (59) comporta una debilitat dels parells cranials V, VII, IX, XI que són l'origen de la DO en aquesta malaltia. Aquesta afectació dels parells cranials dona lloc a alteracions de les fases oral i faríngia de la deglució: reducció del control lingual, manca de contracció faríngia, retard a l'inici del reflex faringi, reducció de l'elevació laringia o disfunció en el tancament del múscul cricofaringi (60). Aquestes alteracions es tradueixen en símptomes identificables pel pacient: dificultat per empassar, regurgitació nasal, tos durant la ingesta, baveig i/o sialorrea, residu oral post ingesta. La DO també pot donar lloc a altres signes clínics que passen més inadvertits: pèrdua de pes, disminució de la gana, canvis en els hàbits alimentaris, raspera, augment del temps d'ingesta, infeccions respiratòries freqüents, modificació del patró respiratori i canvis en la qualitat de la veu.

La prevalença de DO és molt elevada en pacients amb malalties neurològiques. A l'MND es descriu en el 80% dels pacients (39)(59). En els fenotips d'inici bulbar, la disfàgia apareix de forma precoç, i en els fenotips d'inici espinal, l'aparició de la disfàgia és més tardana. Aquesta dificultat en la deglució compromet l'estat nutricional i respiratori del pacient, donant lloc a una pèrdua de pes i/o pneumònia broncoaspirativa. És per això que la disfàgia es considera un dels principals factors de mal pronòstic a l'MND (56). En pacients amb MND, la pneumònia és una de les principals causes de mort (60-70%) sent per pneumònia per broncoaspiració un 16-20% dels casos (61)(62).

Un diagnòstic precoç de la disfàgia és de vital importància per a un maneig correcte de la malaltia (63), evitar la pèrdua de pes i l'estat de malnutrició al qual pot conduir aquesta alteració (64). A més, ajuda a la presa de decisions per a la col·locació de la gastrostomia quan sigui necessària, i prevé complicacions respiratòries que condicionen el mal pronòstic de la malaltia, d'acord amb les indicacions de les guies europees (14)(65).

Actualment no hi ha tractament curatiu per a l'MND, i l'atenció de la malaltia en equips multidisciplinaris juntament amb la prevenció dels factors de mal pronòstic constitueix el tractament més efectiu descrit fins ara. La funció de la deglució en pacients amb MND ha estat estudiada i descrita en diferents referències bibliogràfiques, però l'evolució de la disfàgia en pacients amb ELA només ha estat publicada en una única mostra (66).

2.1 Diagnòstic de la disfàgia

La gran variabilitat en els símptomes fa que el diagnòstic i l'abordatge de la disfàgia sigui complex. La definició de la disfàgia des d'un punt de vista clínic té un component elevat de subjectivitat per part del pacient i del clínic que la valora. Estan descrites a la literatura diversitat de limitacions per al diagnòstic de la deglució com a normal o alterada, ja que és difícil definir què és una deglució normal en un procés tan complex on intervenen tantes estructures anatòmiques (67).

Un diagnòstic precoç de la disfàgia permetrà donar recomanacions dietètiques ajustades a les necessitats del pacient, que estan especialment incrementades a l'MND per l'estat d'hipermetabolisme present a la majoria dels pacients (68)(69). La modificació de la textura dels aliments sòlids i l'augment de la viscositat dels líquids pot contribuir a la millora de la morbiditat produïda per la disfàgia, evitant pneumònies per broncoaspiració i millorant l'estat nutricional del pacient (70).

2.1.1. Cribratge

Actualment hi ha eines validades, ràpides i senzilles que ens ajuden a una detecció precoç de la DO. El test més extensament utilitzat per al cribratge de la disfàgia de qualsevol etiologia és l'*Eating Assessment Tool* (EAT-10) (71) que ha estat validat en diferents patologies i traduït a múltiples idiomes, entre ells el castellà (72). L'EAT-10 és un qüestionari autoadministrat de 10 preguntes que valora la simptomatologia, la severitat i l'impacte clínic i social de la disfàgia. Cada pregunta puntua de 0 (absència del problema) a 4 (problema important). Per tant, la puntuació total del qüestionari pot oscil·lar entre 0 (cap problema) i 40 (problema seriós). D'acord amb el límit superior de l'interval de referència descrit en subjectes sans, s'ha suggerit que una puntuació final a l'EAT-10 igual o superior a 3 indica anormalitat (Annex 2.1). El 2016, l'equip d'E. Plowman el va validar en un subgrup de pacients d'ELA (73). Tot i aquesta validació, cal destacar que no és un qüestionari de cribratge de

disfàgia específic per a l'MND i que no existeixen altres qüestionaris específics de disfàgia en l'MND publicats fins al moment.

2.1.2. Avaluació clínica

La valoració funcional de l'MND es duu a terme mitjançant escales específiques i validades com són l'Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) (74) (Annex 2.2). Aquesta escala permet que un professional sanitari pugui avaluar els símptomes de progressió de la malaltia de manera numèrica. Està classificada en 12 apartats, incloent símptomes bulbars i espinals. El procés de deglució es reflecteix a l'apartat 3, dins dels símptomes d'afectació bulbar, i és el resum de 5 ítems de l'ALS Severity Scale (ALS-SS) (75), original de 10 ítems. L'ALS-SS és una escala de valoració de la deglució específica per a ELA publicada per Hillel el 1989. És una valoració subjectiva que fa l'examinador de la funcionalitat del procés de deglució del pacient. La seva puntuació varia entre 1 (no és possible la ingesta oral) i 10 (sense disfàgia) (Annex 2.3). La correspondència amb l'apartat 3 de l'ALSFRS-R té lloc de la manera següent: una puntuació a l'ALS-SS d'1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10 correspon a una puntuació en l'ALSFRS-R de 0, 1, 2, 3 i 4 respectivament.

Hi ha una altra escala de valoració de la funcionalitat de la deglució, la Functional Oral Intake Scale (FOIS), Crary et al. 2005 (76) validada en pacients amb ictus. Per la seva senzillesa a l'hora d'administrar-se podria ser interessant en l'estratificació de la disfàgia en altres malalties. Proposa set nivells de funcionalitat per a la ingesta oral, dividits en dos blocs en funció de la via d'alimentació. L'escala s'organitza en ordre decreixent de severitat, de manera que el primer nivell és el més greu (1, sense ingesta oral) i el darrer reflecteix la normalitat (7, ingesta oral total sense restriccions) (Annex 2.4).

Hi ha un qüestionari de qualitat de vida específic de disfàgia no validat en pacients amb MND, dissenyat per mesurar la qualitat de vida dels pacients amb disfàgia i avaluar la percepció dels

síntomes d'alteració de la deglució: el qüestionari SwalQoL (77). Aquest qüestionari consta de 44 ítems, que es poden agrupar en 11 grans subapartats (sobrecàrrega, durada de la ingesta, gana, freqüència de símptomes, selecció d'aliments, comunicació, pors, salut mental, social, fatiga i son). Cadascun d'aquests ítems està valorat amb una puntuació de 1 a 5. Per tant, la puntuació total del SwalQoL pot variar entre 44 (el pitjor) (suposant que es respon a totes les preguntes) i 220 (el millor). L'apartat de freqüència de símptomes conté 14 ítems en forma de preguntes específiques que permet explorar la simptomatologia de disfàgia anomenada pel pacient. (Annex 3).

Els qüestionaris i escales de valoració funcional explicats fins ara no deixen de tenir un component subjectiu (sigui del pacient o de l'avaluador) que pot influir en el diagnòstic de la disfàgia, és per això que es recomana fer servir una tècnica instrumental que doni una visió més objectiva i detallada de les alteracions aparegudes. Aquestes tècniques per al diagnòstic de la disfàgia poden ser la videofluoroscòpia (VFS) o la videoendoscòpia de deglució Flexible (FEES), per les sigles en anglès de *Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing*. La tècnica *gold standard* per al diagnòstic de la disfàgia és la videofluoroscòpia, però el seu ús a la pràctica clínica diària no és accessible a molts centres.

2.1.3. Avaluació instrumental

La FEES consisteix a valorar de forma directa, mitjançant un nasofibroscopi, la capacitat de deglució del pacient (valoració anatòmica, sensibilitat i procés de deglució) (78). És una tècnica que es pot fer a peu de llit, és de fàcil realització, mínimament invasiva i permet avaluar amb facilitat la fase faríngia. No és possible avaluar la fase oral ni esofàgica, i en l'MND suposa una limitació important no poder explorar la fase oral.

La VFS és la tècnica *gold standard* per a l'avaluació de la DO independentment de l'origen d'aquesta. Permet determinar els paràmetres físics i fisiològics que caracteritzen cadascuna de les

etapes de la deglució. Aquesta tècnica consisteix en una exploració radiològica dinàmica amb la què s'obtenen imatges contínues de la deglució del pacient en visió lateral. Les zones anatòmiques explorades són la cavitat oral, la faringe, la laringe i l'esòfag cervical. Es pot seguir el procés de deglució gràcies a la preparació d'un bol alimentari al qual s'afegeix un contrast radioopac hidrosoluble, i s'explora a diferents volums i viscositats (54). La VFS permet avaluar totes les fases (oral, faríngia i esofàgica), però implica irradiació en el pacient, a més de la necessitat de desplaçar-se (no es pot fer a peu de llit). Permet fer una anàlisi qualitativa i quantitativa a diferència de la FEES que només permet un estudi qualitatiu.

Amb l'anàlisi qualitativa es pot assignar un nivell de severitat de la disfàgia global. La classificació dels resultats i la severitat de la disfàgia es pot fer en funció de l'escala de severitat de la disfàgia descrita per O'Neal (Dysphagia Outcome and Severity Scale, DOSS) (79). L'escala s'organitza en ordre decreixent de severitat, de manera que el primer nivell és el més greu (1, sense ingesta oral) i el darrer reflecteix la normalitat (7, ingesta oral total sense restriccions). (Annex 4.1). A més, és important valorar la gravetat de les alteracions de la seguretat de la deglució i generalment es fa servir l'escala de penetració-aspiració (Penetration Aspiration Scale, PAS) de Rosenbeck (80). (Annex 4.2).

2.2 Tractament dietètic de la disfàgia

El tractament de la DO es basa en estratègies compensatòries de l'alimentació via oral i tècniques de rehabilitació.

L'objectiu del maneig dietètic de la disfàgia és mantenir la ingesta oral mentre sigui possible. Això significa que seran necessàries unes modificacions de textura dels aliments sòlids i la viscositat dels líquids perquè la deglució pugui ser prou eficaç per mantenir l'estat nutricional del pacient i prou segura com per evitar infeccions respiratòries o ennuegaments d'alt risc.

Quan el maneig dietètic és insuficient per mantenir l'estat nutricional del pacient, cal plantejar la col·locació de vies alternatives d'alimentació, que, en el cas de l'MND, per la seva naturalesa neurodegenerativa, seran de caràcter permanent (sonda de gastrostomia d'alimentació). L'ús de vies alternatives d'alimentació temporals (sonda nasogàstrica per alimentació) només estaran indicades en cas que el pacient presenti una disfàgia absoluta i estigui a l'espera de col·locar una gastrostomia percutània (endoscòpica o radiològica) permanent o bé serà l'opció terapèutica quan hi hagi una contraindicació per a la col·locació d'un accés permanent.

2.2.1. Modificació de la textura dels aliments

La terminologia per descriure amb exactitud les modificacions de textura dels aliments estan estandarditzades amb descriptors publicats per consens en grups de treball formats per logopedes i dietistes-nutricionistes, a més d'altres professionals especialitzats en disfàgia. Els descriptors més utilitzats en el nostre entorn són els del Regne Unit (81). Cada país té els seus propis descriptors de modificació de textura (82), i això ha portat a quantificar fins a 27 formes diferents d'anomenar 5 nivells de viscositat dels líquids. En el cas de la textura dels sòlids, per determinar 5 o més nivells diferents de textures s'han arribat a quantificar fins a 54 denominacions diferents (83). Aquesta gran variabilitat entre països per designar

una mateixa textura o viscositat dona lloc a un maneig de la disfàgia on entra en joc la subjectivitat del pacient i el professional. Amb l'objectiu d'unificar criteris per descriure la viscositat dels líquids i la modificació de textura dels sòlids, va néixer la iniciativa *International Dysphagia Diet Standardisation Initiative* (IDDSI) que ha treballat per arribar a un consens internacional, i el 2019 va publicar una guia amb descriptors per a 8 nivells de modificació de textura, 4 per a líquids i 4 per a sòlids (84). L'esquema dels 8 descriptors es pot veure a continuació (Figura 5).

Figura 5: Esquema dels 8 nivells de modificació de textura IDDSI.
Versió en anglès i traducció al castellà

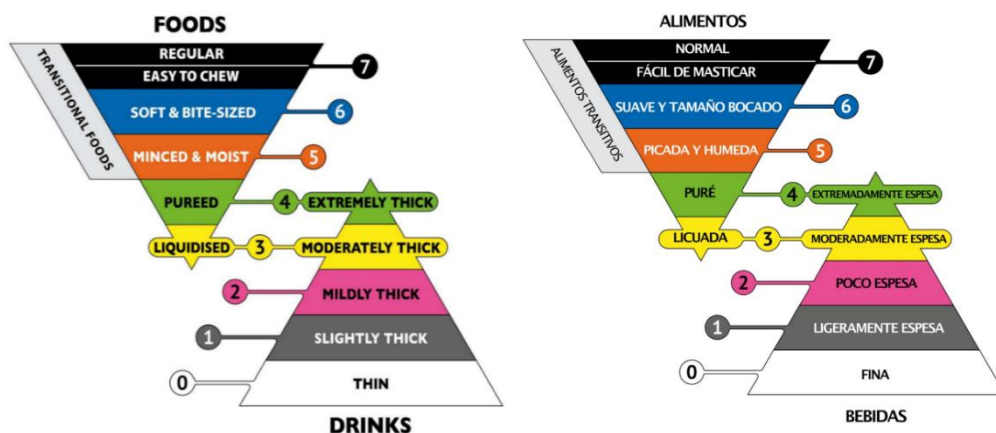


Figura extreta del web "The International Dysphagia Diet Standardisation Initiative 2019".
<https://iddsi.org/framework/>

2.2.2. Descriptors de textures IDDSI

Els descriptors tenen en compte les propietats mecàniques de l'aliment (duresa, fermesa, cohesió i adherència) i les propietats geomètriques (mida i forma). Per a les begudes es tenen en compte propietats reològiques (fluïdesa i viscositat). S'ha detallat per a cada nivell la textura, les característiques, els requeriments i les restriccions d'aliments a incloure. Aquest treball de consens s'ha realitzat a partir de les guies de descriptors ja publicades i s'ha complementat amb la literatura que recull les condicions que incrementen el risc d'ennuegament (85). Es pot veure un resum a continuació (Figura 6).

Figura 6: Esquema resum de les característiques per a cada nivell de descriptor IDDSI. Versió en anglès

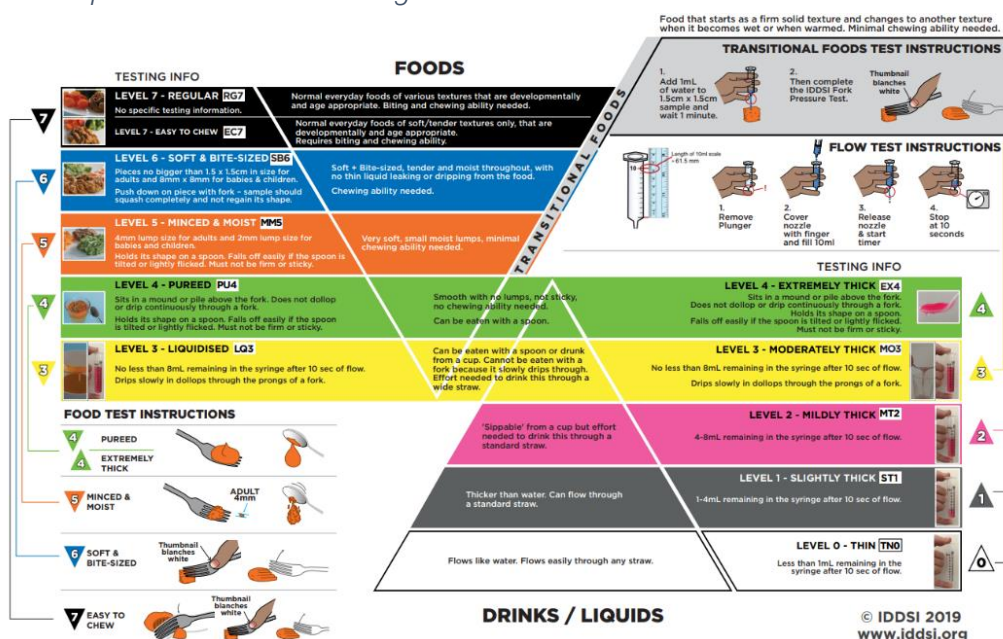


Figura extreta de:
https://iddsi.org/IDDSI/media/images/Posters/IDDSI_Framework_Poster_Adult_Food_Drink_FINAL_with_bleed_Jan2020.pdf

La novetat d'aquesta iniciativa és que els descriptors estan recolzats per mètodes simples de mesura que poden ser duts a terme per qualsevol persona i objectivar el resultat del nivell de textura en què encaixa l'aliment o la beguda preparada. Desapareix la component subjectiva que existia fins ara per valorar la textura dels aliments i els líquids. Els mètodes d'avaluació de les textures per a aliments són: 1) test de degoteig de la forquilla, 2) test d'inclinació de la cullera, 3) test de pressió amb forquilla o cullera, 4) test amb escuradents i 5) test de pressió digital. El mètode d'avaluació de la viscositat en els líquids és la prova de flux mitjançant xeringa de 10ml. Es pot veure un resum a la Figura 7, els vídeos i la informació detallada de com dur a terme els mètodes de determinació es pot consultar al web: <https://iddsi.org/framework/food-testing-methods/>

Figura 7: Mètodes d'avaluació de les textures dels aliments sòlids i líquids segons IDDSI

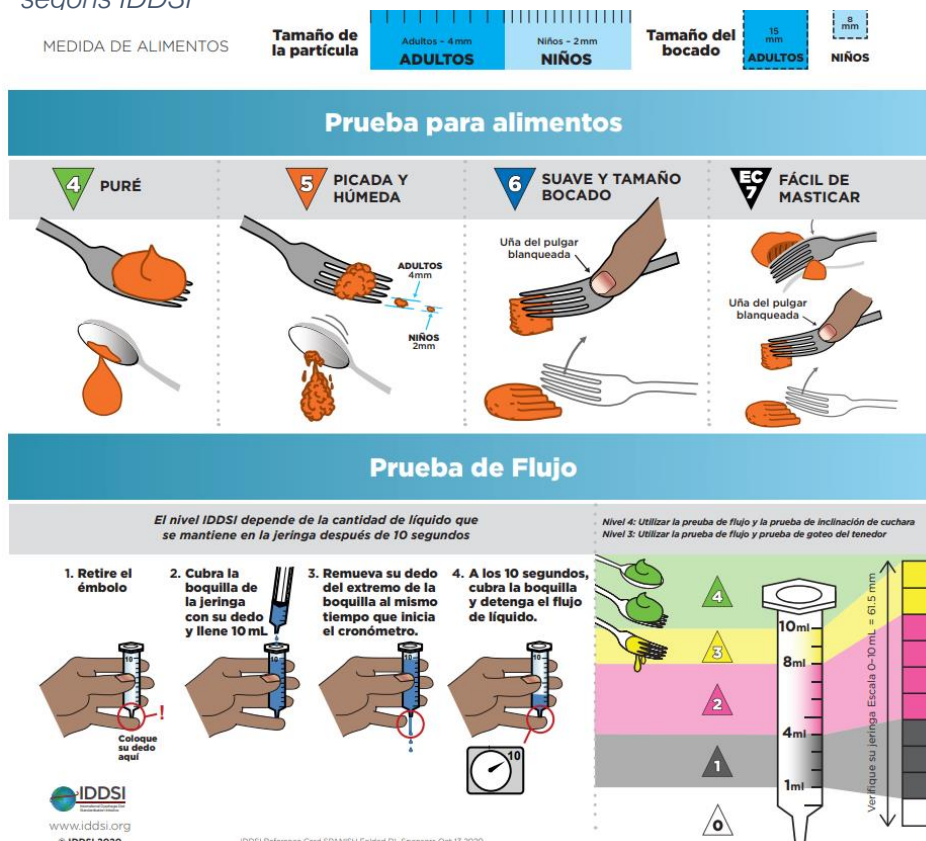


Figura extreta de:

https://iddsi.org/IDDSI/media/images/TestingReferenceCards/IDDSI_Reference_Card_SPANISH_Folded_DL_Sponsors_Oct13_2020_bleed.pdf

2.3. Vies alternatives d'alimentació

La indicació de vies alternatives d'alimentació en pacients amb MND forma part del tractament perquè contribueix a millorar la supervivència (14) quan la ingesta oral està limitada. La col·locació d'una via enteral d'alimentació està indicada quan l'alimentació via oral és insuficient per poder cobrir els requeriments nutricionals del pacient; i cal iniciar una nutrició enteral (NE) (65). La impossibilitat de cobrir aquests requeriments pot ser multifactorial. La disfàgia, la insuficiència respiratòria i l'estat d'hipermetabolisme relacionat amb la malaltia són els factors de risc principals que condicionen un balanç energètic negatiu. A més, la disfàgia pot condicionar un estat de deshidratació i/o ineficàcia de tractaments farmacològics que també pot ser un requisit per col·locar una via enteral. Per la naturalesa neurodegenerativa de la malaltia, la via enteral d'elecció serà la gastrostomia, ja sigui per via endoscòpica o radiològica.

La indicació de la gastrostomia ve condicionada per criteris clínics, més que per un moment evolutiu concret de la malaltia. Els criteris que justifiquen la seva indicació són (86): a) un IMC<18.5kg/m², b) una pèrdua de pes>10% en els darrers 6 mesos, c) una capacitat vital forçada (CVF) al voltant del 50%, d) un grau de disfàgia que condicioni la ingesta oral malgrat les modificacions de textura; e) un augment important del temps d'ingesta que condiciona una reducció de la ingesta final.

La col·locació de la gastrostomia s'ha d'indicar de manera precoç (2), això minimitza els riscos associats al procediment de col·locació (infeccions i pèrdua de capacitat respiratòria), i evita una pèrdua de pes brusca que condicioni un estat de malnutrició (factor de mal pronòstic en la malaltia) (14). Les limitacions de col·locació de la gastrostomia són menors si el procediment es realitza guiat per escòpia (gastrostomia radiològica), ja que la sedació requerida pot ser menys profunda o mínima (anestèsia local al punt d'inserció i infiltració dels nervis intercostals), i mantenir així la via respiratòria lliure, amb ventilació mecànica no invasiva si el pacient ho necessita.

Recentment (maig del 2023) el grup de Chen et al. (87) ha publicat un model predictiu per estimar el moment evolutiu de la malaltia més idoni per indicar la gastrostomia en una cohort de pacients a la Xina, però encara és molt incipient i s'hauria de replicar en una cohort de pacients espanyola per poder implementar el seu ús a la pràctica clínica habitual.

II. Justificació

Aquesta tesi doctoral es desenvolupa a partir de les necessitats detectades a la pràctica clínica en una unitat multidisciplinària per a l'atenció de pacients amb malaltia de la neurona motora en un centre de referència nacional. La dietista-nutricionista forma part de l'equip i és qui avalua l'estat nutricional del pacient. La seva funció també és detectar i tractar la disfàgia del pacient des del punt de vista dietètic. La disfàgia és una condició patològica secundària a diferents malalties i a l'envelliment natural de les persones, per això la seva prevalença està en augment. En els darrers anys s'està sensibilitzant més als professionals i a la població sobre la disfàgia. La població general és més coneixedora d'aquesta alteració que condiciona la qualitat de vida de les persones que la pateixen. D'altra banda, tot i que l'MND és una malaltia minoritària, hi ha hagut persones al nostre país que en els darrers anys, arrel del seu diagnòstic de malaltia han promogut la recaptació de fons per a la recerca i han fet una gran tasca divulgativa de l'MND. Aquests dos aspectes fan que aquesta tesi vegi la llum en un moment en què el context social la converteix en una temàtica d'interès i actualitat.

La disfàgia a l'MND està poc estudiada i té un component subjectiu important en el diagnòstic (del pacient i del professional que el valora). Després d'anys de treball assistencial al nostre centre hem observat que la gran variabilitat fenotípica de la malaltia dona lloc a una simptomatologia de disfàgia diferent entre pacients i això fa que les recomanacions de modificació de textura dels aliments no puguin ser universals, sinó que han de ser personalitzades. També s'ha detectat que els pacients minimitzen la simptomatologia de disfàgia i com que les eines per al cribratge i diagnòstic de la disfàgia no són específics per a l'MND, pot ser que la disfàgia estigui infradiagnosticada. Amb la realització d'aquesta tesi s'han valorat els diferents qüestionaris de cribratge de disfàgia existents i s'ha implementat la tècnica de la VFS al nostre centre per a l'avaluació de la disfàgia en pacients amb MND.

Els recursos disponibles per a pacients i familiars sobre l'adaptació de les textures d'aliments i de begudes aptes per a disfàgia són limitats. S'han desenvolupat i publicat dues guies d'alimentació centrades en la malaltia de la neurona motora i persones amb disfàgia. Les dues publicacions són complementàries i pretenen ser una eina que faciliti el dia a dia dels pacients i promogui l'adherència a les modificacions de textura, necessàries per al tractament en persones amb disfàgia.

III. Hipòtesis

Hipòtesis principals

H1. Hi ha qüestionaris per al cribratge de la disfàgia i qüestionaris de qualitat de vida relacionats amb la disfàgia, que podrien ser útils, també, en pacients amb malaltia de la neurona motora. Per estudiar-los cal fer un diagnòstic instrumental de la disfàgia amb la tècnica de referència més completa, la videofluoroscòpia.

H2. La disfàgia és molt prevalent a l'MND, però està poc estudiada. Sent el nostre centre un dels de referència nacionals, un estudi retrospectiu basat en la cohort de pacients en seguiment, i amb dades disponibles a la base de dades, pot donar informació sobre les característiques epidemiològiques, clíniques i de supervivència dels pacients amb malaltia de la neurona motora a la nostra població. A més de la seva relació amb la disfàgia i la formulació de riluzol.

H3. Els pacients amb MND, quan desenvolupen disfàgia, perden pes perquè les adaptacions de les textures de la dieta són insuficients. Pot ser per manca d'informació i estratègies culinàries o bé perquè les preparacions gastronòmiques no tenen la densitat calòrica requerida per cobrir les seves necessitats. Els recursos disponibles per a disfàgia no estan centrats en la malaltia de la neurona motora.

Hipòtesis secundàries

H1.1. La VFS permetrà conèixer la presència d'alteracions de la deglució (en fase oral i/o faríngia) en pacients amb MND.

H1.2. La sensibilitat i especificitat dels qüestionaris per al cribratge de la disfàgia existents és molt baixa per a pacients amb MND.

H1.3. L'ús d'un qüestionari de freqüència de símptomes de disfàgia validat (SwalQoL) pot contribuir a un diagnòstic de la disfàgia més ajustat.

H2.1. La mostra de pacients al nostre centre és representativa de la població amb MND; són similars als percentatges de fenotips clínics i de disfàgia publicats a la literatura.

H2.2. La formulació del riluzol en suspensió oral s'administra en pacients amb disfàgia i això pot suggerir una relació amb una supervivència menor.

H2.3. L'administració del riluzol en fórmula farmacèutica en comprimits o en suspensió oral està condicionada per les característiques clíniques dels pacients amb MND.

H3.1. La publicació d'una guia d'alimentació d'accés lliure i gratuït per a pacients amb MND facilita el maneig dietètic en els casos d'alteracions de la deglució.

H3.2. Proposar receptes amb diversitat de modificació de textures permet un abordatge clínic de la disfàgia més ajustat a les necessitats de cada pacient, una millor personalització de les recomanacions dietètiques.

IV. Objectius

Objectius generals

- 1.1 Analitzar avantatges i inconvenients de l'ús de la VFS en el maneig de la disfàgia en pacients amb MND.
- 1.2 Analitzar la sensibilitat i especificitat dels qüestionaris i escales de valoració de la disfàgia existents, en una mostra de pacients amb MND.
- 1.3 Analitzar la supervivència i les característiques clíniques d'una mostra de pacients amb MND en relació amb la presència de disfàgia i la forma farmacèutica de riluzol utilitzada en el tractament farmacològic de la malaltia.
- 1.4 Establir recomanacions dietètiques de disfàgia adequades a cada pacient segons l'estadi evolutiu de la malaltia.

Objectius específics

- 1.1 Caracteritzar els signes clínics i els signes videofluoroscòpics de disfàgia en pacients amb MND.
- 1.2 Avaluat l'especificitat i la sensibilitat dels qüestionaris i escales de més ús en la pràctica clínica habitual per al cribratge i valoració de la disfàgia: EAT-10, ALS-SS i FOIS.
- 1.3 Avaluat l'especificitat i la sensibilitat en MND d'un qüestionari de qualitat de vida per a persones amb disfàgia (SwalQoL), no validat en població amb MND.
- 1.4 Descriure les característiques clíniques i demogràfiques dels pacients amb MND tractats amb riluzol, comparant els que el prenen en suspensió oral i els que el prenen en comprimits.

- 1.5 Analitzar l'impacte de la forma d'administració (suspensió oral vs comprimits) del tractament amb riluzol, en la supervivència d'una cohort de pacients afectes d'MND, amb disfàgia i sense.
- 1.6 Millorar la qualitat de vida dels afectats de l'MND en relació amb la seva alimentació.
- 1.7 Dissenyar una guia d'alimentació per empoderar pacients i familiars per trobar elaboracions culinàries amb textures adequades per cobrir els requeriments nutricionals augmentats que presenten les persones amb MND.

V. Resultats i publicacions

1. Resum dels resultats obtinguts

Els resultats de la tesi s'estructuren en tres apartats, fruit de la feina feta responent als objectius plantejats inicialment. Les dues primeres publicacions estan centrades en l'estudi de la disfàgia i la malaltia per a contribuir en el coneixement científic de l'MND; i el tercer apartat, que inclou una publicació científica i les dues guies d'alimentació "Con Gusto", està dedicat a la divulgació del coneixement sobre l'alimentació en el pacient amb MND i disfàgia, contribuint així a l'empoderament del pacient per poder millorar la seva qualitat de vida.

S'ha realitzat per primer cop al nostre centre un estudi centrat en la disfàgia en pacients amb MND. Per això s'ha abordat una cohort retrospectiva amb diagnòstic clínic de disfàgia i una cohort prospectiva amb diagnòstic instrumental de la disfàgia mitjançant VFS, on s'han analitzat els qüestionaris existents per a la valoració de la disfàgia. La tercera cohort de pacients estudiada ha conformat un panell de valoració organolèptica de preparacions alimentàries incloses a la primera publicació de la guia "Con Gusto" per poder desenvolupar la segona publicació de la guia "Con Gusto" centrada en les necessitats del pacient amb MND i disfàgia.

2. Còpia de les publicacions presentades

1. Romero-Gangonells E, Virgili-Casas MN, Domínguez-Rubio R, Povedano M, Pérez-Saborit N, Calvo-Malvar N, Barceló MA. Evaluation of Dysphagia in Motor Neuron Disease. Review of Available Diagnostic Tools and New Perspectives. *Dysphagia* 2021; 36(4):558-573. doi: 10.1007/s00455-020-10170-7.
2. Romero-Gangonells E, Virgili-Casas MN, Povedano M, Barceló MA. Clinical and demographical characteristics in a cohort of MND patients treated with riluzole. Differences between tablets and oral suspension. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2023; 24(5-6):369-382. doi: 10.1080/21678421.2023.2192247.
3. Romero E, Garrido PE, Juárez PF, Puig-Pey M, Illan M, Torrado X, Roura E, Virgili N, Povedano M. Guia d'alimentació per a persones afectades d'ELA i receptes per a persones amb problemes de deglució. *Circ Farm.* 2020; 78(1). Especial Beques i Premis.

CAPÍTOL I. El cribratge, el diagnòstic i l'avaluació instrumental de la disfàgia a l'MND.

En aquest apartat s'han estudiat detalladament algunes escales (FOIS) i qüestionaris de cribratge (EAT-10) en la valoració de la disfàgia i/o en la valoració de l'evolució clínica de l'MND (ALS-SS); a més d'avaluar l'ús del qüestionari de qualitat de vida per a pacients amb disfàgia (SwalQoL) en una cohort de 45 pacients amb MND. S'ha comparat amb els resultats de disfàgia obtinguts mitjançant videofluoroscòpia.

Es va fer un estudi transversal per a l'avaluació de la disfàgia en diferents moments evolutius de l'MND amb una cohort de 46 pacients. L'edat al diagnòstic va ser de 63,6 anys de mitjana (amb un rang entre 18,4 i 83,6 anys), i en el moment de l'estudi, el 78,3% presentava símptomes bulbars amb diferents patrons de motoneurons afectades, tot i que només el 23,9% havien tingut un inici de la malaltia amb símptomes bulbars. Els retards en el diagnòstic havien estat significativament ($p=0,089$) més curts en les formes d'inici bulbar (mitjana=15,6 mesos, mediana=9,5 mesos) que en les formes d'inici espinal (mitjana = 20,0 mesos, mediana = 15,0 mesos). El període mitjà d'evolució de la malaltia en el moment de l'estudi era al voltant de 2 anys (mediana=13,5 mesos), amb només 7,8 mesos (mediana=4,8 mesos) per a les formes bulbars i allargant-se fins gairebé 3 anys (mediana=18,6 mesos) per a les formes espinals.

Es va dur a terme la VFS en 45 pacients i es va categoritzar el diagnòstic de disfàgia segons l'escala DOSS, amb la variable adaptada DOSSc, i es va assignar a cada pacient el valor numèric de severitat de la disfàgia que li corresponia, de l'1 (sense ingesta oral segura) al 7 (ingesta oral total sense restriccions). Es va classificar la cohort en 37 pacients (82,22%) al grup de disfàgia i 8 (17,78%) sense disfàgia. Es va observar que hi havia diferències estadísticament significatives pel que fa a l'edat, els símptomes bulbars, la puntuació bulbar ALSFRS-R i el fenotip d'inici de la

malaltia. En particular, els pacients amb disfàgia eren més grans (mediana = 68,2 anys vs mediana = 60,8 anys, $p=0,037$). A més, i pel que fa als símptomes bulbars, es va observar que la disfàgia estava associada en gran mesura a l'afectació de la motoneurona superior i/o ambdues motoneurons. Aquesta relació va ser estadísticament significativa ($p=0,004$). Hi havia 4 pacients (44,4%) que, tot i no tenir símptomes bulbars, presentaven signes de disfàgia a la VFS.

Segons els resultats de la VFS (DOSSc), hi havia 37 pacients amb disfàgia (82,22%), mentre que segons el qüestionari ALS-SS i EAT-10 n'hi havia 28 (60,9%), i segons l'escala FOIS només n'hi havia 12 (26,1%).

De tot l'estudi que es va fer sobre el possible ús del qüestionari SwalQoL per a la valoració clínica de la disfàgia es va observar que les puntuacions mitjanes totals (SwalQoL TS) eren significativament diferents entre els dos grups de pacients (amb i sense disfàgia segons la DOSSc). Per als pacients amb disfàgia, la puntuació mitjana per a SwalQoL TS va ser de 160,3 (mediana 168), mentre que per als pacients sense disfàgia la puntuació mitjana va ser de 200,3 (mediana 210). Pel que fa a l'apartat específic de freqüència de símptomes (SwalQoL FS), les puntuacions mitjanes van ser de 55,3 (mediana 56) i 64,1 (mediana 66) en els grups de disfàgia i sense disfàgia, respectivament. Quan es va crear la variable ajustada per disfàgia en pacients amb MND (SwalQoL FS revisat) (veure Annex 5) es van mantenir les diferències entre grups i va millorar-ne l'especificitat, és a dir, la capacitat per confirmar els que no tenen disfàgia. Els pacients amb disfàgia van obtenir una puntuació mitjana de 50,9 (mediana 51,5) i en els pacients sense disfàgia, la puntuació va ascendir a 60 punts (mediana 61).

Dels altres apartats del qüestionari SwalQoL, es poden interpretar els següents resultats: *la durada de l'alimentació*, *la comunicació* i *la por* són els dominis SwalQoL més afectats a la nostra mostra de pacients, amb una puntuació significativament més baixa en

comparar les persones amb i sense disfàgia ($p=0,0009$, $p=0,0041$ i $p=0,0229$, respectivament). *La càrrega*, *el funcionament social* i *el desig de menjar* també presenten diferències estadísticament significatives entre els dos grups ($p=0,0480$, $0,0664$, $0,0664$, respectivament), però són els dominis menys afectats. L'apartat de *fatiga*, que incloïa els ítems de debilitat, cansament i esgotament, no va mostrar diferències estadísticament significatives ($p=0,2229$) entre els pacients amb i sense disfàgia, com era d'esperar atès que la malaltia es desenvolupa amb debilitat generalitzada. L'altra secció sense diferències estadísticament significatives entre els dos grups va ser *la pèrdua de gana* ($p = 0,1175$).

Pel que fa a la validesa (sensibilitat i especificitat) de les escales i eines per al cribratge de la disfàgia, en comparació amb la tècnica *gold standard* (VFS), l'escala que va funcionar millor pel que fa a l'índex de Youden (índex de Youden = sensibilitat + especificitat -1) va ser l'ALS-SS (índex de Youden = 0,605), mentre que l'eina de rendiment més baixa va ser la SwalQoL FS parcial (índex de Youden = 0,253). En general, cap de les eines estudiades presentava una sensibilitat elevada, mentre que en totes es presentava una especificitat força bona. Totes les escales eren altament capaces de seleccionar pacients sense disfàgia, i en particular el SwalQoL FS revisat, que presentava una especificitat d'1,00.

Pel que fa a la seguretat (valors predictius positius i negatius), la prova amb el valor predictiu positiu (PPV) més alt va ser l'escala FOIS (PPV=0,758), seguida de la SwalQoL FS parcial (PPV=0,706). Pel que fa al valor predictiu negatiu (NPV), l'escala que va tenir un millor rendiment va ser el SwalQoL FS parcial (NPV=0,125). No obstant això, aquests valors predictius s'han d'interpretar amb precaució, ja que es tractava d'una mostra de població no aleatòria, no es va poder obtenir una estimació vàlida de prevalença, i tampoc hi ha cap referència a la literatura d'aquests aspectes. En conseqüència, es van interpretar les raons de versemblança positiva i negativa (*likelihood ratio*, LR, de les sigles en anglès).

La LR+ més alta correspon a l'escala FOIS i al SwalQoL FS revisat, seguit a certa distància per l'ALS-SS. Una LR+=5,840 a l'ALS-SS indicaria que una persona amb disfàgia (segons la VFS) té gairebé 6 vegades més de probabilitat de ser classificada com a pacient amb disfàgia segons l'ALS-SS que una persona sense disfàgia. Quan la LR+ és infinita (com en el cas de l'escala FOIS i el SwalQoL FS revisat), la probabilitat d'obtenir una puntuació de disfàgia en persones que no en tenen realment (segons la VFS) és zero. En altres paraules, per a l'escala FOIS i el qüestionari SwalQoL FS revisat, l'especificitat és màxima. Les LR més baixes les van donar l'ALS-SS (LR-=0,309) i l'EAT-10 (LR-=0,396), seguits pel SwalQoL TS (LR-=0,408) i el SwalQoL-6 (LR-=0,449). Una LR-=0,309 a l'ALS-SS indicaria que una persona amb disfàgia (segons la VFS) té gairebé un 70% menys de probabilitats de no ser classificada com a persona amb disfàgia per l'ALS-SS que una persona que no té disfàgia. En aquest cas, si l'objectiu és una alta especificitat, cal una LR- baixa. Tot i que les escales FOIS i SwalQoL FS revisat tenen una especificitat màxima, la sensibilitat no és prou bona per a cap dels dos. En canvi, l'ALS-SS, tot i que té una menor especificitat té una sensibilitat més alta que les altres dues. Per això, si ens fixem en l'índex Youden de tots els qüestionaris i escales estudiats, l'ALS-SS sembla ser l'escala que millor funciona si tenim en compte totes les mesures de precisió d'una prova diagnòstica. Es considerarà una bona escala per estratificar la disfàgia en pacients amb MND.

Dysphagia (2021) 36:558–573
<https://doi.org/10.1007/s00455-020-10170-7>

ORIGINAL ARTICLE



Evaluation of Dysphagia in Motor Neuron Disease. Review of Available Diagnostic Tools and New Perspectives

Elisabet Romero-Gangonells^{1,2,3} · M. Núria Virgili-Casas^{1,2,3} · Raúl Domínguez-Rubio^{1,2} · Mònica Povedano^{1,2} · Núria Pérez-Saborit⁴ · Nahum Calvo-Malvar⁴ · Maria A. Barceló^{1,5,6}

Received: 11 January 2020 / Accepted: 6 August 2020 / Published online: 14 August 2020
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Oropharyngeal dysphagia (OD) is highly prevalent (up to 80%) in patients with motor neuron disease (MND), influencing the prognosis of the disease. The clinical assessment of dysphagia is complex. There are assessment scales and screening questionnaires, but they have not been tested in patients with MND. In a sample of 46 patients with MND, the sensitivity and specificity of the EAT-10 and SwalQoL questionnaires, as well as the ALS-SS and FOIS scales, were tested and compared to the gold standard technique (videofluoroscopy, VFS). The patients were stratified using the DOSSc variable according to the video fluoroscopic examination with ($n = 37$) or without ($n = 8$) signs of dysphagia, and the results were compared with the scores obtained in the dysphagia questionnaires. None of the studied questionnaires was more sensitive than the others, but one stood out for its high specificity ($= 1$): the SwalQoL revised FS. The symptom frequency section of the SwalQoL questionnaire with some modifications, (SwalQoL revised FS) may be a useful tool in the clinical assessment of dysphagia because it's capable to detect the patients that really don't have dysphagia. The ALS-SS showed the greatest validity as a severity scale of dysphagia among the sample studied. A specific questionnaire for screening for dysphagia in MND needs to be developed. Until that time, the proposal is to use a combination of the existing questionnaires for other pathologies (EAT-10 and SwalQoL) and the specific scale for MND, the ALS-SS, to make an accurately clinical assessment of OD in MND patients before to perform a videofluoroscopy.

Keywords Dysphagia · Deglutition disorders · Videofluoroscopy · Motor neuron disease · Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

✉ Maria A. Barceló
 antonia.barcelo@udg.edu
<http://www.udg.edu/grecs>

¹ Functional Motor Neuron Unit (UFMN), Department of Neurology, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

² IDIBELL (Institut D'Investigació Biomèdica de Bellvitge), L'Hospitalet de Llobregat, Spain

³ Department of Endocrinology and Clinical Nutrition, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

⁴ Department of Image Diagnosis and Nuclear Medicine, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Spain

⁵ Research Group On Statistics, Econometrics and Health (GRECS), University of Girona, Carrer de la Universitat de Girona 10, Campus de Montilivi, 17003 Girona, Spain

⁶ CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

Introduction and Literature Review

One of the most debilitating symptoms of neurodegenerative conditions is dysphagia, a set of symptoms defined as difficulty in forming the bolus and carrying it efficiently and safely to the stomach via the pharynx and the oesophagus [1].

Dysphagia is characterised by a lack of efficiency and/or safety in deglutition. Inefficiency can lead to malnutrition and dehydration, while lack of safety increases the risk of food entering the respiratory tract, causing respiratory infections (aspiration pneumonia). These complications increase morbidity, reduce the patient's quality of life and increase the risk of death [2]. It is estimated that the risk of pneumonia in a patient with dysphagia is between 1.6 and 11.9 times higher than a patient without dysphagia [3], and that the annual mortality rate due to aspiration pneumonia is 70.9%, while for other pneumonias it is 48.9% [4]. The prevalence

of pneumonia due to aspiration is between 6 and 53% for all pneumonias, depending on the chosen definition and the cohort of patients studied [3–5].

Swallowing is comprised of the oral, pharyngeal and oesophageal phases. An impairment between the closure of the lips (beginning of the oral phase) and the closure of the upper oesophageal sphincter (end of the pharyngeal phase) gives rise to what is known as oropharyngeal dysphagia (OD), and an oesophageal impairment leads to an oesophageal dysphagia (ED). The definition of dysphagia from a clinical point of view is complex given that there is a large subjective component on the part of the patient and the clinician carrying out the evaluation. Various limitations are described in the literature that make it difficult to diagnose swallowing as normal or impaired since defining a normal swallow is challenging [6].

Swallowing is a complex process involving many physiological structures [7]. In motor neuron disease (MND) the dysphagia has a neurological origin due to the loss of motor neurons in the bulbar region giving rise to OD [8]. This loss can lead to reduced control of the tongue, a lack of pharyngeal contraction, a delayed pharyngeal reflex, reduced tongue elevation and cricopharyngeal dysfunction. The OD gives rise to some easily identifiable symptoms for the patient: difficulty in swallowing, nasal regurgitation, coughing while ingesting food, drooling and/or producing excessive saliva and a residual of food in the oral cavity after intake. However, there are some other less immediately obvious clinical signs: weight loss, loss of appetite, changes in eating habits, throat clearing, taking longer to ingest food, frequent respiratory infections, an altered breathing pattern, and changes in voice quality. This large variability of symptoms makes diagnosing and treating dysphagia challenging.

There is a very high prevalence of OD in patients with neurological impairments. It is described in 80% of patients with MND [8, 9], being one of the first symptoms of the disease in the bulbar forms, and a later symptom in the spinal forms. An early diagnosis of dysphagia is vital to manage the disease effectively [10], as well as to prevent subsequent weight loss and malnutrition [11]. Moreover, it can contribute to decision-making for gastrostomy in line with European guidelines [12, 13], and to prevent respiratory complications that worsen the prognosis of the disease. Indeed, pneumonia is one of the main causes of death in patients with MND (60–70%), 16–20% of which are cases of aspiration pneumonia [14, 15].

An early diagnosis of dysphagia also enables the clinician to make dietary recommendations adapted to the patient's needs, which are further complicated in MND by the state of hypermetabolism in most patients [16, 17]. Modifying the texture of solid foods and increasing the viscosity of liquids can help reduce the morbidity and mortality rates of dysphagia, preventing aspiration pneumonia and improving

the nutritional status of the patient [18]. There are currently some validated, fast and easy-to-use questionnaires that enable clinical information about the patient's OD to be obtained, thus facilitating the therapeutic approach and adjusting the interventions to the needs of the patient when other instrumental assessments are not available, or before exposing the patient to these more invasive procedures.

Among the existing dysphagia screening tools, the most widely used is the Eating Assessment Tool (EAT-10) [19], which has been validated in different pathologies and translated into many languages, including Spanish [20]. The EAT-10 is a self-administered questionnaire consisting of ten questions that evaluate the symptomatology, severity and clinical and social impact of dysphagia. Each question is rated from 0 (absence of the problem) to 4 (severe problem), with an overall score ranging from 0 to 40. In line with the upper limit of the reference interval described in healthy subjects, an overall score in the EAT-10 equal to or higher than 3 has been suggested as indicating abnormality. In 2016, Plowman et al. validated this tool in a sub-population of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients [21]. Nonetheless, it must be noted that this is not a dysphagia screening questionnaire specifically for MND, and there are no other specific questionnaires available.

MND is currently functionally assessed by means of specific and validated scales, such as the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFERS-R) [22]. The ALSFERS-R enables clinicians to evaluate disease severity and progression based on 12 sections, including bulbar and spinal symptoms. The swallowing process is covered in Sect. 3, among the bulbar symptoms, and is a 5-item summary of the 10-item swallowing category from the ALS Severity Scale (ALS-SS). The ALS-SS is a swallowing assessment scale specifically for ALS, published by Hillel in 1989 [23]. Scores range between 1 (oral intake is impossible) and 10 (no dysphagia). The correspondence with Sect. 3 of the ALSFERS-R is as follows: scores of 1–2, 3–4, 5–6, 7–8, 9–10 in the ALS-SS correspond to scores of 0, 1, 2, 3, 4 in the ALSFERS-R, respectively.

There is also another scale to assess the swallowing function, the Functional Oral Intake Scale (FOIS), which is validated in stroke patients [24] and could be of interest for dysphagia screening in other conditions due to its ease of administration. The FOIS was proposed by Crary et al. in 2005 [24] and translated into Spanish by Campos et al. in 2015 [25]. It consists of seven levels of functionality for oral intake, which are divided into two blocks depending on how the patient is fed. The scale is organised in decreasing order of severity, such that the first level is the most severe (1, without oral intake) and the last indicates normality (7, total oral intake without restrictions).

The questionnaires and functional assessment scales mentioned above all have a subjective component (be it on

the part of the patient or the medical referee) that can influence the dysphagia diagnosis. Thus, more objective and precise technical tools, such as videofluoroscopy (VFS) or Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES), are recommended. A complete swallowing assessment, including screening and clinical assessment, and if possible, instrumental evaluation, must be performed to determine dysphagia.

The VFS is the commonly accepted “gold standard” instrumental evaluation for dysphagia given that it is the most comprehensive procedure, enabling the anatomical structures and the complete deglutition in different food and liquid consistencies to be viewed. FEES is also commonly used, but it does not consider the oral and preoral phases, which are very debilitated in MND patients [26]. Only VFS with different liquid consistencies was performed in this study since it was considered to be more complete than FEES, and also performing FEES was not feasible in terms of time and effort.

In clinical practice, when instrumental assessments are not available, screening and clinical assessment tools are often used to determine inefficiency or lack of safety when swallowing in patients with suspected OD. Although it is true that the group of Ertekin et al. [27] and Aydogdu et al. [28] have also proposed other objective methods for the diagnosis of dysphagia, less invasive and more cost-effective than VFS, it has been considered interesting to evaluate the use of the most commonly used dysphagia questionnaires, because they are easy to use and they are the first stages in assessing dysphagia.

Our main objective was to assess the specificity and sensitivity of the most frequently used questionnaires (EAT-10) and dysphagia stratification scales (ALS-SS and FOIS) compared with VFS in MND patients. Furthermore, sensitivity and specificity of the quality of life questionnaire for people with swallowing disorders, the SwaLQoL [29], was also assessed, despite it not being a dysphagia screening questionnaire used in daily practice or validated for MND patients.

Material and Methods

Design

A transversal, unicentric observational study was carried out with MND patients (defined or probable), according to the El Escorial-Arlie diagnostic criteria [30]. These patients, who were being monitored at our centre’s Motor Neuron Disease Unit (UFMN), which forms part of the Spanish Health System’s network of Centres, Services and Units of Reference (CSUR), had different phenotypes and were at different disease stages. The UFMN’s multidisciplinary team involves

specialists in neurophysiology, pneumology, endocrinology, dietetics and nutrition, rehabilitation, respiratory physiotherapy and nursing. It also has psychology and occupational therapy support services provided by a leading patient foundation in Spain.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the same hospital. All the patients assessed in the UFMN in the period between 1 October 2017 and 31 July 2018 that met the inclusion criteria and agreed to form part of the study were recruited consecutively.

The inclusion criteria for the study were: to have a probable or defined diagnosis of ALS according to the El Escorial-Arlie criteria (sporadic or family forms) or to have a diagnosis of Primary Lateral Sclerosis (PLS), Progressive Muscular Atrophy (PMA) or Progressive Bulbar Palsy (PBP), even if the El Escorial-Arlie criteria were not met; to be aged over 18 years; to be able to intake orally at a minimum of 50%; and to be capable of understanding how the study worked and what its objectives were. Patients allergic to iodine contrast, those with no oral intake, and those requiring 24-h non-invasive ventilation (NIV) with a mask were excluded from the study. Women of fertile age that had not taken a pregnancy test and women who were pregnant at the time of recruitment were also excluded from the study.

Of the 184 patients that were routinely seen in the UFMN in the study period, 129 of them (70.11%) met the inclusion criteria for the study. All of them were invited to take part in the study, and those willing to participate were informed by the lead researcher about the objectives and the study procedure. A detailed information sheet was provided. Following a telephone call reminding them about the study, a final group of 46 patients agreed to take part. They all signed the informed consent form and were given a single extra appointment to carry out the evaluations.

An individualised patient assessment was made by a neurologist and a dietitian, who also collected the demographic and clinical data relating to the patient’s history of MND and all the data relating to their neurological and nutritional state. A clinical evaluation was made of the dysphagia, the patient was screened using the EAT-10 questionnaire, and the oral intake functional scales (FOIS and ALS-SS) were applied to measure the severity of dysphagia.

Other data of interest were also collected from the patient and their caregiver, including a detailed 3-day dietary record and the self-administered SwaLQoL questionnaire. Last, the patient underwent a VFS from which relevant data were collected.

Variables Collected

Clinical and Demographic Data

Record of demographic data: sex, date and place of birth, place of residence, highest level of education completed, occupational information, and medical history of interest unrelated to MND.

Record of the clinical history of MND: date of diagnosis, date of onset of symptoms, level of certainty of the diagnosis (diagnostic category) according to the El Escorial-Arlie revised diagnostic criteria, onset symptoms and family history of other neurodegenerative conditions.

Treatment record: non-invasive ventilation (NIV), tracheostomy or gastrostomy placement, treatment with riluzole, other complementary treatments, and the date of these treatments.

Neurological Data (Assessment of Neurological Status)

The neurological assessment consisted of a neurological examination (which included the assessment of some cranial nerves, tongue motility and atrophy, and the palmomental reflex), and assessment of bulbar impairment (upper motor neuron and/or lower motor neuron) and the date of onset of the bulbar symptoms in affected patients. The functional assessment scales ALSFRS-R [22], MiToS (Milano-Torino functional staging system) [31] and King's (King's clinical staging system) [32] were also administered. The ALSFRS-R scale consists of 12 items scored from 0 to 4, where 0 is the worst functional state and 4 the best. The total maximum score is 48 points. MiToS is a functional assessment scale based on the assessment made with the ALSFRS-R, consisting of 6 states where 0 is normal function and 5 is death. King's, on the other hand, assesses the impact of the condition on the patient in terms of respiratory function and diet. It consists of 5 stages, where 1 signifies the onset of symptoms and 5 death. A clinical assessment of the most characteristic parameters of the bulbar sphere (*orbicularis oris* strength, tongue strength and glossopalatal seal) was also carried out in order to contribute to the clinical assessment of dysphagia.

Assessment of Dysphagia

As it is described above, an oral mechanism exam was conducted (cranial nerves examination, structural and functional assessment of face, jaw, lips, tongue and palate) by the neurologist. The clinical assessment also included a qualitative assessment of the patient's food intake, focusing on the textural alterations and compensatory measures adopted by the patient based on a detailed, self-compiled 3-day dietary record. The dietitian subsequently made a global assessment

of the oral intake of the patient, assigning them a value on the FOIS and ALS-SS scales. Two new variables were constructed based on the FOIS and the ALS-SS scales, where patients with dysphagia were identified as those with scores of lower than 6 and 9 in these variables, respectively.

Afterthought, a patient's perception of changes in their functional status was assessed with the EAT-10 and SwalQoL questionnaires. First, the patient was administered the questionnaire for dysphagia screening, EAT-10. The dietitian read out the questions and the patient answered with a number from 0 to 4 according to their perception of the 10 questions in the questionnaire. A new variable was then constructed based on this scale, which identified those whose score in the EAT-10 scale was equal to or higher than 3 (EAT-10 score between 3 and 40, inclusive) as patients with dysphagia. Second, the patient was also asked to fill out the SwalQoL questionnaire. This questionnaire is designed to measure the quality of life of the patients with dysphagia and to assess the subjective symptoms of impairments in swallowing [33]. It consists of 44 items, which can be grouped into 11 large sub-sections (overload, intake duration, appetite, frequency of symptoms, selection of food, communication, fears, mental health, social aspects, fatigue and sleep). Each of these items is assessed on a scale from 1 to 5. Therefore, if all the questions are answered the total score of the SwalQoL can vary between 44 (the worst score) and 220 (the best score). Different adaptations of this score, with potential interest for dysphagia assessment in MND patients were created: SwalQoL total score (SwalQoL TS) and SwalQoL frequency of symptoms (SwalQoL FS).

Last, to better classify dysphagia in MND patients, different combinations of the symptoms included in the frequency of symptoms section on the SwalQoL questionnaire were studied, and some new variables were created: SwalQoL revised frequency of symptoms (SwalQoL revised FS), SwalQoL partial frequency of symptoms (SwalQoL partial FS) and SwalQoL frequency of symptoms selection of 6 items (SwalQoL-6). The explanation of how these new variables were created for the subsequent statistical analysis, can be found in Appendix 1.

Table 1 shows the ranges for each assessment tool both for dysphagia and functional state of the patient, as well as the dysphagia /no-dysphagia classification in the corresponding scales.

Videofluoroscopy

The patients underwent a VFS by appointment at the hospital's image diagnosis unit. Images of 45 patients were obtained.

VFS is the gold standard technique for assessing OD irrespective of its origin. It is a radiographic procedure designed to define the anatomy and physiology of swallowing in

Table 1 Dysphagia, quality of life and functional assessment scales

Scale	Range	Classification of dysphagia	
		No dysphagia	Dysphagia
ALS_SS	1–10	≥ 9	< 9
EAT-10	0–40	< 3	≥ 3
FOIS	1–7	≥ 6	< 6
SwalQoL TS	44–220	≥ 176	< 176
SwalQoL FS	14–70	≥ 56	< 56
SwalQoL revised FS	13–65	≥ 52	< 52
SwalQoL partial FS	6–30	≥ 24	< 24
SwalQoL—6	6–30	≥ 24	< 24
	Range	The best	The worst
ALSFERS-R	0–48	48	0
ALSFERS-R bulbar	0–12	12	0
King's	1–5	1	5
MiToS	0–5	0	5

patients. This technique consists of a moving X-ray exploration that provides continuous, lateral images of the swallowing action of the patient. The anatomical areas explored are the oral cavity, the pharynx, the larynx and the cervical oesophagus. The swallowing process can be monitored by means of a liquid bolus with an added water-soluble contrast, enabling different volumes and viscosities to be tested [1].

In this study, successive 5 ml, 10 ml and 20 ml liquid boluses with the texture of nectar, thin liquid and pudding were administered to the patients. The intermediate texture, nectar, was administered first at a low volume (5 ml), followed by 10 ml and 20 ml boluses if no safety problems arose during the exploration. When the specialists observed a lack of safety in swallowing a bolus, the exploration with that texture was immediately interrupted and the test was continued with the next safe texture at a lower volume.

The total radiological exposure time was around 4 min, in separate series for each of the volumes and textures, with a total examination time of around 15 min.

Based on the results obtained in the VFS, a global level of severity of dysphagia was assigned for each patient. The results and severity of dysphagia were classified in accordance with the dysphagia severity scale described by O'Neal (DOSS, Dysphagia Outcome and Severity Scale) [34]. This scale is organised in decreasing order of severity, ranging from 1 (no oral intake) to 7 (full oral intake, without restrictions).

In patients with whom the VFS could not be completed due to a safety risk with a particular volume or texture, it was considered that if a texture or volume could not be attempted it was because the patient could potentially present worsened symptomatology and an adjustment criteria was consequently

established: moving down 1 level in the DOSS, given that if the DOSS was defined using the safe textures and volumes tested, normality would be falsely indicated and the severity of the dysphagia underestimated. The same criteria were applied to the 45 patients, creating the DOSSc variable for each of them. Last, a new variable was created where the patients with a score lower than 6 in the DOSSc were classified as patients with dysphagia.

Rosenbek's penetration–aspiration scale (Penetration–Aspiration Scale, PAS) was used to assess the gravity of the impairments in swallowing safety [35].

Statistical Analysis

Baseline characteristics of the individuals were summarised using means (and standard deviations) and medians (first and third quartile) for quantitative variables and proportions for qualitative variables. Given that the distribution of frequencies of the response variables was not symmetrical, non-parametric tests were used to compare those variables between patients with and without dysphagia. To this effect, the differences in medians were assessed using the Mann–Whitney U test, and differences between the proportions using Fisher's exact test (correction of the Chi-square test when the expected frequencies are less than 5).

In order to evaluate existing dysphagia screening questionnaires (EAT-10) and dysphagia severity scales (ALS-SS and FOIS) in MND patients, the sensitivity and specificity of each one were assessed by comparing them with the level of dysphagia assigned by VFS (DOSSc). The sensitivity and specificity of the SwalQoL questionnaire (SwalQoL TS), and of the new tools created (the SwalQoL revised FS, the SwalQoL partial FS and the SwalQoL—6) were also

evaluated following the same procedure. In addition, the performance of each tool was estimated using the Youden Index, as well as safety indicators (i.e. the positive and negative predictive values, and the positive and negative likelihood ratio).

Results

Forty-six patients aged between 18.4 to 83.6 years (mean=63.6) when diagnosed completed the study. At the time of the study, 78.3% presented bulbar symptoms with different patterns of motor neurons affected, despite only 23.9% of them having had bulbar symptoms at the beginning of the disease.

The average diagnostic delay was 19.0 months (median=13.3), ranging from 1.5 months to 79.4 months (6.6 years), being shorter in the bulbar onset forms (mean=15.6 months, median=9.5 months) than in the spinal onset forms (mean=20.0 months, median=15.0 months). These differences were statistically significant (p value=0.089). The average period of evolution of the disease at the time of the study was 29.1 months (median=13.5 months), 7.8 months (median=4.8 months) for the bulbar forms and 35.8 months (median=18.6 months) for the spinal forms (Tables 2 and 3). Other demographic and clinical characteristics can be found in Tables 2 and 3.

Once the 45 VFS had been carried out and evaluated, and a level on the DOSS scale assigned thus creating the DOSSc variable for each patient, the sample group was classified into 37 patients (82.22%) with dysphagia and 8 (17.78%) without dysphagia (Table 4).

Table 5 details the demographic and clinical characteristics of the patients according to the dysphagia classification with the DOSSc scale. It was observed that there were statistically significant differences regarding age, bulbar symptoms, ALSFRS-R bulbar score, and phenotypes at diagnosis. Particularly, patients with dysphagia were older (median=68.2 years vs median=60.8 years, $p=0.037$). In addition, and regarding bulbar symptoms, it was observed that dysphagia was largely associated with motor neuron involvement in the bulbar region: upper motor neuron and both motor neurons. This relationship was statistically significant ($p=0.004$). There were 4 patients (44.4%) who, despite not having bulbar symptoms, presented signs of dysphagia in the VFS. Neither were any statistically significant differences on the neurological assessment scales (ALSFRS-R, MiToS and King's) observed between the dysphagic and the non-dysphagic patients.

All the scores obtained for each dysphagia test, and the SwalQoL questionnaire and its new sections, are summarised in Table 6. According to the VFS results (DOSSc),

Table 2 Demographic and clinical characteristics

Variables	
Gender, n (%)	
Female	24 (52.2)
Male	22 (47.8)
Age at diagnosis ^a	
	63.6 (11.6) ($n=46$)
	65.6 (53.5–71.9)
Current BMI (kg/m^2) ^a	
	27.5 (4.3) ($n=46$)
	27.0 (25.1–29.7)
Phenotype at diagnosis, n (%)	
ALS	24 (52.2)
PMA	10 (21.7)
PLS	6 (13.0)
PBP	6 (13.0)
Level of certainty of diagnosis ^b , n (%)	
Definitive	15 (32.6)
Possible	16 (34.8)
Probable, laboratory support	15 (32.6)
Onset symptoms, n (%)	
Bulbar	11 (23.9)
Spinal	35 (76.1)
Spinal onset, n (%)	
Lower extremities	20 (57.1)
Upper extremities	13 (37.1)
Lower and upper extremities	1 (2.9)
Respiratory onset	1 (2.9)
Non-invasive mechanical ventilation, n (%)	
No	30 (65.2)
Yes	16 (34.8)
Number of days with mechanical ventilation ^a	
	922 (1482.0) ($n=16$)
	432.0 (154.3–554.3)
Gastrostomy placement, n (%)	
No	45 (97.8)
Yes	1 (2.2)
Bulbar symptoms, n (%)	
No bulbar symptoms	10 (21.7)
UMN	11 (23.9)
LMN	10 (21.7)
UMN and LMN	15 (32.6)
Diagnostic delay (months) ^a	
	19.0 (15.4) ($n=46$)
	13.3 (9.7–21.8)
Time of disease evolution (months) ^a	
	29.1 (45.6) ($n=46$)
	13.5 (5.3–32.0)
ALSFRS-R ^a	
	29.6 (8.9) ($n=46$)
	29.5 (23.3–37.0)
ALSFRS-R_bulbar ^a	
	9.1 (2.3) ($n=45$)
	9.0 (7–11)
MiToS ^a	
	0.77 (0.81) ($n=43$)
	1.00 (0–1)
King's ^a	
	3.39 (0.71) ($n=46$)
	4.00 (3–4)

UMN Upper motor neuron, LMN lower motor neuron

^aMean (sd) (n) Median (1st–3rd quartiles)

^bEl Escorial criteria

Table 3 Demographic and clinical characteristics stratified by symptoms onset

Variables	Bulbar onset (<i>n</i> = 11)	Spinal onset (<i>n</i> = 35)	<i>p</i> value
Gender, <i>n</i> (%)			
Female	3 (12.5)	21 (87.5)	0.086
Male	8 (36.4)	14 (63.6)	
Age at diagnosis ^a	65.5 (9.9)	63.0 (12.1)	0.525
	69.1 (57.1–71.7)	65.3 (52.9–72.1)	
Current BMI (kg/m ²) ^a	26.0 (2.5)	27.0 (4.6)	0.130
	26.1 (25.1–26.7)	27.3 (25.3–29.8)	
Phenotype at diagnosis, <i>n</i> (%)			
ALS	5 (20.8)	19 (79.2)	0.000
PMA	0 (0.0)	10 (100.0)	
PLS	0 (0.0)	6 (100.0)	
PBP	6 (100.0)	0 (0.0)	
Level of certainty of diagnosis ^b , <i>n</i> (%)			
Definitive	3 (20.0)	12 (80.0)	0.031
Possible	1 (6.2)	15 (93.8)	
Probable, laboratory support	7 (46.7)	8 (53.3)	
Non-Invasive Mechanical Ventilation, <i>n</i> (%)			
No	10 (33.3)	20 (66.7)	0.068
Yes	1 (6.2)	15 (93.8)	
Number of days with mechanical ventilation ^a	140.0 (NA) (<i>n</i> = 1)	974.1 (1518.8) (<i>n</i> = 15)	0.500
	140 (140.0–140.0)	433 (167.5–593.5)	
Gastrostomy placement, <i>n</i> (%)			
No	10 (22.2)	35 (77.8)	0.239
Yes	1 (100.0)	0 (0.0)	
Bulbar symptoms, <i>n</i> (%)			
No bulbar symptoms	0 (0.0)	10 (100.0)	0.058
UMN	2 (18.2)	9 (81.8)	
LMN	2 (20.0)	8 (80.0)	
UMN and LMN	7 (46.7)	8 (53.3)	
Diagnostic delay (months) ^a	15.6 (15.6)	20.0 (15.5)	0.089
	9.5 (6.8–16.7)	15.0 (11.8–21.8)	
Time of disease evolution (months) ^a	7.8 (7.7)	35.8 (50.4)	0.004
	4.8 (2.4–12.1)	18.6 (8.3–42.9)	
ALSFRS-R ^a	36.7 (6.0)	27.3 (8.5)	0.002
	37 (31–42.5)	26 (20–35.5)	
ALSFRS-R_bulbar ^a	6.8 (1.6) (<i>n</i> = 10)	9.7 (2.1) (<i>n</i> = 35)	0.001
	7 (6–7.75)	10 (9–12)	
MiToS ^a	0.10 (0.32) (<i>n</i> = 10)	0.97 (0.81) (<i>n</i> = 33)	0.002
	0 (0–0)	1 (0–2)	
King's ^a	3.27 (0.79)	3.43 (0.70)	0.559
	3 (3–4)	4 (3–4)	

UMN Upper motor neuron, LMN lower motor neuron

^aMean (sd) (*n*) Median (1st–3rd quartiles)^bEl Escorial criteria

there were 37 patients with dysphagia (82.22%), while according to the ALS-SS and EAT-10 questionnaire there were 28 (60.9%), and according to the FOIS scale there were only 12 (26.1%).

Regarding the SwalQoL questionnaire, the mean scores of each of the questionnaires evaluated were significantly different between the two groups of patients (with and without

dysphagia according to the VFS). For the patients with dysphagia the mean score for SwalQoL TS was 160.3 (median 168), while for the patients without dysphagia the mean score was 200.3 (median 210). Regarding the SwalQoL FS, the mean scores were 55.3 (median 56) and 64.1 (median 66) in the dysphagia and the no-dysphagia groups, respectively. Regarding the SwalQoL revised FS, for the patients with and

Table 4 Classification of dysphagia according to the DOSS Scale (DOSSc)

Variables	DOSSc	
Severity of the dysphagia, <i>n</i> (%)		
No dysphagia	Level 7	1 (2.2%)
	Level 6	7 (15.6%)
Moderate dysphagia	Level 5	12 (26.7%)
	Level 4	18 (40.0%)
Severe dysphagia	Level 3	7 (15.6%)
	Level 2	0 (0.0%)
	Level 1	0 (0.0%)
DOSSc score ^a		
No dysphagia		6.13 (0.35) (<i>n</i> = 8)
		6 (6–6)
Dysphagia		4.14 (0.71) (<i>n</i> = 37)
		4 (4–5)

^aMean (sd) (*n*) median (1st–3rd quartiles)

without dysphagia the mean score was 50.9 (median 51.5) and 60 (median 61), respectively (Table 6).

As can be seen in Table 7, based on the results obtained in the SwalQoL questionnaire, the following results can be interpreted: *eating duration*, *communication* and *fear* are the most affected SwalQoL domains in our sample, with a significantly lower score on comparing the people with and without dysphagia ($p=0.0009$, $p=0.0041$ and $p=0.0229$, respectively). *Burden*, *social functioning* and *eating desire* also present statistically significant differences between the two groups ($p=0.0480$, 0.0664 , 0.0664 , respectively), but are the least impacted domains. The section on *fatigue*, which included the items feeling weak, tired and exhausted, showed no statistically significant differences ($p=0.2229$) between the patients with and without dysphagia, as was to be expected given that the disease develops with generalised weakness. The other section without statistically significant differences between the two groups was *loss of appetite* ($p=0.1175$).

Regarding the validity (sensitivity and specificity) of the scales and tools for screening dysphagia, compared with the gold standard technique (VFS), the scale that performed best in terms of the Youden index (Youden index = sensitivity + specificity - 1) was the ALS-SS (Youden index = 0.605), while the lowest performing tool was the SwalQoL partial FS (Youden index = 0.253) (Table 8). In general, none of the studied tools presented high sensitivity, while a fairly good specificity was presented in all of them. All the scales were highly capable of selecting patients without dysphagia, and particularly the SwalQoL revised FS, which presented a specificity of 1.000.

Regarding safety (positive and negative predictive values), the test with the highest positive predictive value

(PPV) was the FOIS scale (PPV = 0.758), followed by the SwalQoL partial FS (PPV = 0.706). Regarding negative predictive value (NPV), the scale that performed the best was the SwalQoL partial FS (NPV = 0.125) (Table 8). However, these predictive values must be interpreted with caution given that this was a non-random population sample, and also because a valid estimate of prevalence could not be obtained, and neither is there a value for this in the literature. Consequently, the positive and negative likelihood ratios (LR) were interpreted.

The highest LR+ corresponds to the FOIS scale and the SwalQoL revised FS, followed at some distance by the ALS-SS. A LR+ = 5.840 in the ALS-SS would indicate that a person with dysphagia (according to the VFS) has an almost 6 times greater probability of being classified as a dysphagic patient by the ALS-SS than a person without dysphagia. When the LR+ is infinite (as in the case of the FOIS scale and the SwalQoL revised FS), the probability of obtaining a punctuation of dysphagia in people who do not really have it (according to the VFS) is zero. In other words, for the FOIS scale and SwalQoL revised FS questionnaire, the specificity is maximum. The smallest LR- were given by the ALS-SS (LR- = 0.309) and EAT_10 (LR- = 0.396), followed by the SwalQoL TS (LR- = 0.408) and the SwalQoL-6 (LR- = 0.449). A LR- = 0.309 in the ALS-SS would indicate that a person with dysphagia (according to the VFS) has an almost 70% less probability of not being classified as dysphagia by the ALS-SS than a person that does not have dysphagia. In this case, if the aim is a high specificity, a small LR- is needed. Although FOIS and SwalQoL revised FS have a maximum specificity, the sensitivity is not good enough for any of the two. In contrast, ALS-SS, while it has a lower specificity has a higher sensitivity than the other two. That is why, if we look at the Youden Index of all the questionnaires and scales studied, ALS-SS seems to be the scale that performs best if we consider all the precision measures of a diagnostic test. It will be considered as a good scale for stratifying dysphagia in MND patients.

Discussion and Conclusions

The prevalence of dysphagia in our sample was 82.2%, a percentage close to that reported in the literature, according to which 80% of the patients with MND will have dysphagia during the evolution of the disease [9], regardless of the disease onset (spinal or bulbar). In this study, it was found that 10.8% of patients with dysphagia had no bulbar symptoms. Therefore, there can be patients with no clinical evidence of dysphagia, or patients whose neurological examination does not suggest bulbar impairment, who present dysphagia according the gold standard examination (VFS). These results coincide with the literature, described in 2004 by

Table 5 Demographic and clinical characteristics stratified for dysphagia according to the corrected DOSS (DOSSc)

Variables	No dysphagia (n = 8)	Dysphagia (n = 37)	p value ^a
Gender, n (%)			
Female	2 (8.3)	22 (91.7)	0.121
Male	6 (28.6)	15 (71.4)	
Age ^b	56.1 (11.8)	65.5 (10.9)	0.037
	60.8 (46.3–64.5)	68.2 (55.4–74.3)	
Current BMI (kg/m ²) ^b	27.2 (5.2)	27.3 (3.9)	0.965
	26.8 (25.5–29.1)	26.9 (25.1–29.7)	
Phenotype at diagnosis, n (%)			
ALS	4 (16.7)	20 (83.3)	0.096
PMA	4 (44.4)	5 (55.6)	
PLS	0 (0.0)	6 (100.0)	
PBP	0 (0.0)	6 (100.0)	
Onset symptoms, n (%)			
Bulbar	0 (0.0)	11 (100.0)	0.169
Spinal	8 (23.5)	26 (76.5)	
Bulbar symptoms, n (%)			
No bulbar symptoms	5 (55.6)	4 (44.4)	0.004
UMN	1 (9.1)	10 (90.9)	
LMN	2 (20.0)	8 (80.0)	
UMN and LMN	0 (0.0)	15 (100.0)	
Diagnostic delay (months) ^b	12.7 (8.7) (n = 8)	20.5 (16.4) (n = 37)	0.106
	10.4 (8.3–13.3)	15.0 (10.9–22.2)	
Time of disease evolution ^b (months)	19.4 (18.2) (n = 8)	30.6 (49.9) (n = 37)	0.976
	14.5 (7.5–25.4)	13.4 (5.3–30.6)	
ALSFRS-R ^b	30 (10.42) (n = 8)	29.51 (8.83) (n = 37)	0.917
	30 (22.8–39.5)	30 (23–37)	
ALSFRS-R_bulbar ^b	11.5 (0.76) (n = 8)	8.47 (2.16) (n = 36)	0.000
	12 (11–12)	9.00 (7–10)	
Mitos ^b	0.86 (0.90) (n = 7)	0.74 (0.82) (n = 35)	0.757
	1.00 (0–1.5)	1.00 (0–1)	
King's ^b	3.38 (0.74) (n = 8)	3.41 (0.72) (n = 37)	0.895
	3.50 (3–4)	4.00 (3–4)	

UMN Upper motor neuron, LMN lower motor neuron

^ap value of the Fisher's exact test for the qualitative variables and p value of the Mann-Whitney's U for the quantitative variables^bMean (sd) (n) Median (1st–3rd quartiles)

Higo et al. [26], who reported swallowing impairments without bulbar symptomatology in MND patients.

The patients with more advanced dysphagia (DOSSc levels 3, 4 and 5) obtained a worse overall score in the SwalQoL TS, while the highest scores in the SwalQoL TS were found in patients with DOSSc levels 6 and 7 (without swallowing problems). We observed that the SwalQoL TS decreased by an average of around 20–30 points for each loss of level in the DOSSc.

In fact, it has been demonstrated that more symptomatology of dysphagia negatively influences the patient's quality of life, leading to a worse state of health, and increased fear and anxiety surrounding eating involving not only a loss of appetite and pleasure in eating, but also a loss of

the social aspect of food [36]. Our findings regarding the items included on the SwalQoL questionnaire are in line with previous studies [36, 37]: *eating duration*, *communication* and *fear* are the most affected quality of life domains in our sample, while *burden*, *social functioning* and *eating desire* are the least impacted as described by Tabor et al. [37]. The section on *fatigue* showed no statistically significant differences between the two groups of patients, as it was described by Paris et al. [38] and was to be expected given that MND develops with generalised weakness. Nonetheless, Tabor et al. [37] showed significant statistical differences between MND patients with and without dysphagia in terms of fatigue. Contrary to what is described in the literature, in this study no statistically significant differences were found

Table 6 Scores and classification of dysphagia obtained by different screening tools compared with DOSSc

	No dysphagia (n = 8)	Dysphagia (n = 37)	p value ^a
Variables			
ALS_SS, n (%)			
No dysphagia	7 (41.2)	10 (58.8)	0.003
Dysphagia	1 (3.6)	27 (96.4)	
ALS_SS score ^b	9.38 (0.74) (n = 8)	7.62 (1.46) (n = 37)	0.003
	9.50 (9.0–10.0)	7.00 (7–9)	
EAT-10, n (%)			
No dysphagia	6 (35.3)	11 (64.7)	0.039
Dysphagia	2 (7.1)	26 (92.9)	
EAT-10 score ^b	1.38 (1.77) (n = 8)	8.62 (7.49) (n = 37)	0.007
	0.50 (0.0–2.5)	8.00 (1–16)	
FOIS, n (%)			
No dysphagia	8 (24.2)	25 (75.8)	0.087
Dysphagia	0 (0.0)	12 (100.0)	
FOIS score ^b	6.88 (0.35) (n = 8)	5.95 (1.00) (n = 37)	0.009
	7 (7–7)	6.00 (5–7)	
SwalQoL TS, n (%)			
No dysphagia	6 (46.2)	7 (53.8)	0.033
Dysphagia	1 (7.1)	13 (92.9)	
SwalQoL TS score ^b	200.29 (19.10) (n = 7)	160.25 (33.49) (n = 20)	0.005
	210 (190.5–211.5)	168 (132–185)	
SwalQoL FS, n (%)			
No dysphagia	6 (31.6)	13 (68.4)	0.195
Dysphagia	1 (7.1)	13 (92.9)	
SwalQoL FS score ^b	64.14 (5.34) (n = 7)	55.31 (9.17) (n = 26)	0.014
	66 (61.5–67.5)	56 (53.25–61.25)	
SwalQoL revised FS, n (%)			
No dysphagia	7 (35.0)	13 (65.0)	0.027
Dysphagia	0 (0.0)	13 (100.0)	
SwalQoL revised FS score ^b	60.00 (4.20) (n = 7)	50.89 (8.82) (n = 26)	0.007
	61 (57–63)	51.5 (48.5–56.75)	
SwalQoL partial FS, n (%)			
No dysphagia	5 (29.4)	12 (70.6)	0.398
Dysphagia	2 (12.5)	14 (87.5)	
SwalQoL partial FS score ^b	25.86 (3.58) (n = 7)	23.04 (3.80) (n = 26)	0.088
	27 (24–28)	23 (21–25)	
SwalQoL—6, n (%)			
No dysphagia	6 (37.5)	10 (62.5)	0.039
Dysphagia	1 (5.9)	16 (94.1)	
SwalQoL—6 score ^b	26.43 (2.70) (n = 7)	22.27 (4.13) (n = 26)	0.019
	27 (25–28)	22.5 (20–24)	

^ap value of the Fisher's exact test for the qualitative variables and p value of the Mann-Whitney's U for the quantitative variables

^bMean (sd) (n) median (1st–3rd quartiles)

in *loss of appetite*. This could be explained by the lowering of mood due to the disease affecting both groups.

It should be noted, however, that 75% of patients filled out the entire 44-item SwalQoL questionnaire. The main reasons for non-compliance were its self-administration and its length (15 min were required to answer it all). In other cases, this was due to an emotional lability, frequently

observed in MND patients [39], whereby accepting a swallowing problem implies accepting the progression of the disease. To this effect, and focusing on the dysphagia, it was observed that reducing the questionnaire to the SwalQoL revised FS, with 13 items, could be less time-consuming and emotionally distressing, while producing very similar results to those obtained with the total score in terms of

Table 7 Scores obtained in SwalQoL TS stratified in sections

Variables	No dysphagia (<i>n</i> = 8)	Dysphagia (<i>n</i> = 37)	p value ^a
SwalQoL eating duration score ^b	9.86 (0.38) (<i>n</i> = 7) 10 (10–75)	5.32 (2.84) (<i>n</i> = 25) 4 (4–8)	0.0008787
SwalQoL communication score ^b	9.29 (1.50) (<i>n</i> = 7) 10 (9.5–10.0)	5.52 (2.73) (<i>n</i> = 23) 5 (3.5–7.5)	0.00413
SwalQoL fear score ^b	18.00 (3.42) (<i>n</i> = 7) 20 (16.5–20)	13.08 (5.38) (<i>n</i> = 24) 14 (8.75–18)	0.02291
SwalQoL burden score ^b	9.86 (0.38) (<i>n</i> = 7) 10 (10–10)	7.96 (2.44) (<i>n</i> = 26) 9 (6–10)	0.04802
SwalQoL social functioning score ^b	24.29 (1.89) (<i>n</i> = 7) 25.0 (25.0–25)	20.42 (5.99) (<i>n</i> = 24) 23.5 (18.25–25)	0.06635
SwalQoL eating desire score ^b	9.71 (0.49) (<i>n</i> = 7) 10 (9.5–10)	7.54 (2.67) (<i>n</i> = 24) 8.5 (5–10)	0.06615
SwalQoL fatigue score ^b	10.0 (2.52) (<i>n</i> = 7) 9.0 (9–10.5)	8.54 (3.11) (<i>n</i> = 24) 8.5 (6–10.0)	0.2229
SwalQoL loss of appetite score ^b	14.43 (0.79) (<i>n</i> = 7) 15 (14–15)	12.36 (3.15) (<i>n</i> = 25) 14 (12–15)	0.1175

^ap value of the Fisher's exact test for the qualitative variables and p value of the Mann–Whitney's U for the quantitative variables

^bMedian (1st–3rd quartiles)

Table 8 Validity and safety of each dysphagia screening tool

Diagnostic test	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR–	Youden index
ALS_SS	0.730	0.875	0.588	0.036	5.840	0.309	0.605
EAT-10	0.703	0.750	0.647	0.071	2.812	0.396	0.453
FOIS	0.324	1.000	0.758	0.000		0.676	0.324
SwalQoL TS	0.650	0.857	0.539	0.071	4.546	0.408	0.507
SwalQoL FS	0.500	0.857	0.684	0.071	3.497	0.583	0.357
SwalQoL revised FS	0.500	1.000	0.650	0.000		0.500	0.500
SwalQoL partial FS	0.539	0.714	0.706	0.125	1.885	0.646	0.253
SwalQoL-6	0.615	0.857	0.625	0.059	4.301	0.449	0.473

Validity (sensitivity and specificity, Youden index) and safety (PPV positive predictive value, NPV negative predictive value, and LR likelihood ratio) of each dysphagia screening tool compared with gold standard, videofluoroscopy

sensitivity, and much better results in terms of specificity. The SwalQoL-6 is also a good summary of the symptoms of dysphagia that best distinguish between patients with and without dysphagia, which could point to their use in clinical practice as fast screening tools.

Moreover, we suggest that the Spanish translation of the SwalQoL questionnaire [40] needs to be reviewed, given that the translation of the item “gagging” can lead to an error of interpretation when the questionnaire is self-administered by MND patients. As is known, the disease occurs with compromised breathing, and the current translation can be understood as “a lack of air” rather than “asphyxia due to choking”, which is what the questionnaire aims to detect in its English version.

Taking the VFS as a reference, to the best of our knowledge, no previous studies have investigated the sensitivity and specificity of these questionnaires and dysphagia

severity scales in MND patients. The ALS-SS and the EAT-10 questionnaire have been selected as the helpful tools to assess dysphagia in the most recent literature about bulbar dysfunction in ALS patients [41]. According to our findings, the ALS-SS has the best Youden Index of all the questionnaires and scales studied. The FOIS scale showed very low sensitivity, suggesting that its type of stratification could mean that it is more suitable for evaluating the degree which patients are modifying the texture of their food. In other words, it would show how what the patient is doing differs from the dietary recommendations of the specialist. This dichotomy for the FOIS scale has already been suggested by Belafsky et al. [42].

Plowman et al. recently published [21] some EAT-10 cut-off values to discriminate between the presence of penetration and aspiration, suggesting that a score of EAT-10 > 3 indicates penetration and a score of EAT-10 > 8 indicates

the presence of aspiration with more precision. However, the diagnostic usefulness of EAT-10 has already been questioned in a previously published paper [43], which outlined that this questionnaire presents a series of structural weaknesses that compromise its consistency and validity. There is a certain redundancy in the items and there are some doubts regarding its cross-cultural validation. Moreover, Rofes et al. [44] suggest modifying the cut-off points, arguing that changing the score ≥ 3 to ≥ 2 in the EAT-10 increases its sensitivity without modifying its specificity. Furthermore, the same study suggests that a score of ≥ 2 can indicate an impairment in safety and a score of ≥ 4 an impairment in efficiency. With the score results obtained in the EAT-10 questionnaire in the present study, a cut-off point to differentiate between penetration and aspiration cannot be defined, and neither can it be confirmed that a cut-off point of EAT-10 ≥ 2 is valid in our sample.

As the authors of the SwaQoL questionnaire have pointed out, it would be of interest to clinical practice, to have a single global score despite this having limitations [29]. A single score for the frequency of symptoms section described in their work is hereby proposed to determine the non-dysphagic patients in the present sample. "Frequency of symptoms" was used given the aforementioned authors' work in validating this aspect, and a new 13-item scale was created, the SwaQoL revised FS. Bearing in mind that the present sample was just 46 patients, a cut-off point in the SwaQoL revised FS is suggested. Patients with a score of ≥ 52 in the SwaQoL revised FS would be patients without dysphagia and their impairment safely ruled out. Patients with a score of < 52 in the SwaQoL revised FS should be re-evaluated to detect dysphagia symptoms. The study needs to be replicated with a new, larger, randomised sample, but the possibility of using the 13-item SwaQoL revised FS, as a tool for screening no dysphagia in MND patients is proposed.

The application of these tools in patients with MND is vital due to the high risk of suffering from swallowing impairments, along with the associated nutritional impact and risk of developing respiratory complications. As previously described, MND patients underestimate swallowing problems due to their adaptation to the progressive deterioration of bulbar function [45]. This means that on many occasions, dysphagia is misdiagnosed and poorly managed [36]. Swallowing screening tests need to be combined with other tools to perform a correct swallowing assessment in patients with MND [46]. Based on the present study, the 13-item SwaQoL revised FS showed a sensitivity of 0.5 and a very good specificity of 1.00, giving a Youden Index of 0.500. It is proposed as a swallowing screening test of interest, which saves ALS clinicians' time and gives a reliable idea of the patients who do not actually have dysphagia. For the patients who test positive, a swallowing assessment must

be performed, along with an accurate clinical assessment and, if necessary and available, VFS or FEES, as described on the literature [47].

Further research is required to develop a specific tool that facilitates screening for OD in MND more sensitively and specifically than the existing ones for other pathologies [48, 49]. In 2015, Wada et al. [50] published the "Neuromuscular disease Swallowing Status Scale" (NdSSS) to fill this gap and to have a dysphagia questionnaire specifically for neuromuscular disease, but it has proven to be more useful for stratifying dysphagia. It is important to highlight that the questionnaires for screening for diseases and conditions, and the stratification scales have different purposes. The former enables us to determine if a patient may or may not present a swallowing impairment, while the latter enables us to classify the level of impairment more accurately. There are currently assessment scales that enable us to stratify dysphagia in MND, but there are no questionnaires for dysphagia screening in MND.

Conclusions

The tools for screening for dysphagia in MND patients are insufficient, and patients underestimate their symptoms. In a rapidly progressing disease like MND, patients generally have difficulty with acknowledging further deteriorations, minimising progressive symptoms as a self-defence mechanism.

It can be concluded that dysphagia is underdiagnosed in patients with MND and clinicians must be familiar with each of the questionnaires and assessment scales presented in this study to be able to make an approach to the swallowing disorders presented by patients, prior to performing a VFS. VFS remains the best technique to address a patient's nutritional needs, despite its high cost and technical requirements. In the presence of bulbar symptoms, either when there is a discrepancy between the clinical assessment and the patients' perception, a non-justified weight loss, or patient difficulties in managing solid and/or liquid foodstuffs appears, a VFS should be considered to clarify the diagnosis.

The large phenotypic variability of the disease makes it difficult to have a useful standardised questionnaire that enables dysphagia to be assessed in all phenotypes. The clinical assessment of dysphagia using useful scales and questionnaires specifically for MND is currently insufficient, and further investigation is needed to create a dysphagia screening questionnaire specifically for MND. Nonetheless, this study showed that while there is no specific questionnaire for the screening of dysphagia, a series of scales and questionnaires for other pathologies are available for use. Of those studied, considering all the precision measurements of a diagnostic test (in terms of sensitivity and specificity), the one that gave

results most similar to those of the gold standard technique (VFS) was the ALS-SS. The EAT-10 obtained slightly lower results, while the results of the FOIS were so much lower that it is only useful to evaluate the differences between the professional's recommendations and what the patient actually does. The EAT-10 questionnaire could be an easy, economic, fast screening option, which would then must be followed by a scale to stratify the dysphagia in MND, the ALS-SS.

The most interesting finding of this study is that the SwalQoL revised FS presents itself as a very selective screening test, able to detect all true negatives, thus avoiding the underdiagnoses of patients with dysphagia in MND. Further well-powered studies are warranted to confirm that the SwalQoL revised FS really could serve as a negative swallowing screening in MND patients. This questionnaire could be the first step in the diagnosis of dysphagia, although posterior clinical and instrumental evaluations would still be required. Wherever possible, the possibility of performing a VFS should be considered to better visualise the swallowing impairments presented by the patient and to correctly assess the dysphagia.

Limitations and Strengths

The main limitation of this study is the reduced size of the sample. Recruiting MND patients is difficult, given that it is such a rare and highly incapacitating disease. Inclusion in this study was not random, although participation was offered equally to all patients with different times since onset. Those with bulbar involvement were more predisposed to participate in the study. The patients were all from the same centre and were treated by the same specialists.

Despite being the gold standard technique, VFS has high inter- and intra-observer variability that cannot be underestimated. With the aim of reducing this variability, all the explorations were assessed by the same specialist in just 2 sessions, and then validated by an external specialist, bearing in mind that this is a technique that requires experience and specific training.

The main strength of this study lies in where it took place, within the framework of a tertiary hospital that is a leading Motor Neuron Disease Care Unit made up of specialists that are highly knowledgeable about MND disease and dysphagia. This study is the first to assess the use of the Spanish version of the SwalQoL questionnaire in patients with MND, and modifications to it have been proposed to adapt it to the needs of the disease. It is also the first time that the sensitivity and specificity of the questionnaires for screening for dysphagia and their assessment scales have been assessed for a population with MND.

Acknowledgements We would like to express our gratitude to MD Pere Clavé for his support in launching this project and training the radiodiagnosis team of our hospital to optimise the videofluoroscopy technique, and for his subsequent collaboration with reviewing and analysing the videofluoroscopic studies of swallowing in the 45 patients studied. We thank the comments of Prof. Dr. Marc Saez and Dr. Marta Solans, from University of Girona and CIBERESP. We appreciate the comments of the attendees at the European Network for the Cure of ALS, ENCALS meeting 2019, held in Tours, France from May 15-17 2019, where a preliminary version of this work was presented. This study was also selected for a poster tour at the 41st meeting of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN 2019, held in Krakow, Poland, from August 31-September 3rd 2019, and it was presented in a preliminary form at the National Congress of Clinical Nutrition, SENPE, held in Santiago de Compostela (Spain) from May 30 to 1st June 2019. We appreciate the comments of two anonymous reviewers of a previous version of this work who, without doubt, helped us to improve our work. The usual disclaimer applies.

Author Contributions All authors contributed to the study conception and design. Material preparation and data collection were performed by Elisabet Romero-Gangonells, Maria A Barceló and Raúl Domínguez-Rubio. The analysis was performed by Maria A Barceló and Elisabet Romero-Gangonells. The first draft of the manuscript was written by Elisabet Romero-Gangonells and Maria A Barceló, and all the authors commented on previous versions of the manuscript. All the authors read and approved the final manuscript.

Funding This work was partly funded by an unrestricted grant from *Fundación Luzón* and by the University of Girona. Neither *Fundación Luzón* nor the University of Girona participated in the design of the study, the collection, analysis, and interpretation of the data, or the writing of the manuscript.

Data Availability Due to the restrictions on the transfer of data to third parties, both ethical (in accordance with the protocol approved by the Clinical Research Ethics Committee (CEIC) of the University Hospital of Bellvitge) and legal (the provisions of the Spanish Law on Data Protection, Fundamental Law 15/1999 of 13 December on the Protection of Personal Data, article 7.3), restrictions on the transfer of data to third parties, the data (appropriately anonymized) will be available to all interested researchers upon request to Mònica Povedano (mpovedano@bellvitgehospital.cat).

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest All the authors will disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organisations that could inappropriately influence or be perceived to influence their work, within three years of beginning the submitted work.

Ethical Approval The data for this study came from an anonymised clinical administrative database and only the lead researcher, where necessary, had access to each patient's identity. This study has also been revised and approved by the CEIC of the University Hospital of Bellvitge.

Appendix 1

The SwalQoL TS is the sum of the scores for the 44 items that make up the SwalQoL questionnaire. SwalQoL FS is the sum of the scores for the 14 items in the “frequency of symptoms” sub-section of the SwalQoL questionnaire.

The first study variable created, SwalQoL revised FS, was identical to SwalQoL FS, but without taking the symptom “gagging” into account. This means that it was the sum of the scores for 13 items (where a score lower than 52 indicated dysphagia). SwalQoL partial FS was made up of the 6 symptoms which according to Mc Horney et al. [51] are significantly differentiating among patients with and without dysphagia (residue of food in the throat, having to clear one's throat, cough, choking on solid food, excess of saliva or phlegm, gagging), where a score lower than 24 indicates dysphagia. The third variable created was the SwalQoL-6, for which two modifications were made from the SwalQoL partial FS: the symptom “choking on liquids” was added, given that we consider this item to be of special interest for this type of patient; and the symptom “gagging” was removed. Six items remained: cough when eating, choking on liquids, excess of saliva, having to clear the throat and residue of food in the throat, where a score lower than 24 indicated the presence of dysphagia.

These changes were made because they were considered to better explain the reality of dysphagia in MND patients. The importance of asking about choking on liquids must be emphasised, given that there are patients that can only choke on thin liquids. This also justifies the removal of “gagging”, given that the Spanish translation can lead to an error of interpretation because it could be interpreted as a “lack of respiratory capacity” (because something has entered the pulmonary tract) or as “difficulty breathing”, which could be due to the muscular weakness characteristic of the disease.

References

- Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd ed. Austin, Tex: PRO-ED Inc. 1998.
- Palacios-Ceña D, Hernández-Barrera V, López-de-Andrés A, Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña M, de Miguel-Díez J, Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R. Time trends in incidence and outcomes of hospitalizations for aspiration pneumonia among elderly people in Spain (2003–2013). *Eur J Intern Med*. 2017;38:61–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.022>.
- Hayashi M, Iwasaki T, Yamazaki Y, Takayasu H, Tateno H, Tazawa S, Kato E, Wakabayashi A, Yamaguchi F, Tsuchiya Y, Yamashita J, Takeda N, Matsukura S, Kokubo F. Clinical features and outcomes of aspiration pneumonia compared with non-aspiration pneumonia: a retrospective cohort study. *J Infect Chemother*. 2014;20:436–42. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.04.002>.
- Bazán Cortés JJ, Perdomo Ramírez B, Socorro García A, Álvarez de Abajo F, Ruipérez Cantera I. Valor pronóstico del diagnóstico principal en ancianos ingresados en una unidad geriátrica de agudos al alta y al año. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:11–7. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2015.06.001>.
- Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:577–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01597.x>.
- Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19:691–707. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.06.001>.
- Plowman EK, Humbert IA. Elucidating inconsistencies in dysphagia diagnostics: Redefining normal. *Int J Speech Lang Pathol*. 2018;20:310–7. <https://doi.org/10.1080/17549507.2018.1461931>.
- Kawai S, Tsukuda M, Mochimatsu I, Enomoto H, Kagesato Y, Hirose H, Kuroiwa Y, Suzuki Y. A study of the early stage of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*. 2003;18:1. <https://doi.org/10.1007/s00455-002-0074-z>.
- Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41:118–30. <https://doi.org/10.1159/000351153>.
- Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, Roma R, Greco A, Mancini P, De Vincentiis M, Silani V, Inghilleri M. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand*. 2013;128:397–401. <https://doi.org/10.1111/ane.12136>.
- Andrenelli E, Galli FL, Gesuita R, Skrami E, Logullo FO, Provinciali L, Capecchi M, Ceravolo MG, Coccia M. Swallowing impairments in amyotrophic lateral sclerosis and myotonic dystrophy type 1: looking for the portrait of dysphagic patient in neuromuscular diseases. *NeuroRehabilitation*. 2018;42:93–102. <https://doi.org/10.3233/NRE-172272>.
- Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollwe K, Morrison KE, Petri S, Pradat P-F, Silani V, Tomik B, Waser M, Weber M. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19:360–75. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>.
- Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, Gomes F, Jesús P, Leischker A, Muscaritoli M, Poulla KA, Preiser JC, Van der Marck M, Wirth R, Singer P, Bischoff SC. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37:354–96. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>.
- Burkhardt C, Neuwirth C, Sommacal A, Andersen PM, Weber M. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. *PLoS ONE*. 2017;12:e0177555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177555>.
- Corcia P, Pradat PF, Salachas F, Bruneteau G, le Forestier N, Seilhean D, Hauw JJ, Meininger V. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008;9:59–62. <https://doi.org/10.1080/17482960701656940>.
- Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract*. 2013;28:392–9. <https://doi.org/10.1177/0884533613476554>.
- Genton L, Viatte V, Janssens J-P, Héritier A-C, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr*. 2011;30:553–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.06.004>.
- Flynn E, Smith CH, Walsh CD, Walshe M. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011077.pub2>.

19. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, Leonard RJ. Validity and reliability of the eating assessment tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:919–24. <https://doi.org/10.1177/000348940811701210>.
20. Burgos R, Sarto B, Seguro H, Romagosa A, Puiggrós C, Vázquez C, Cárdenas G, Barcons N, Araujo K, Pérez-Portabella C. Translation and validation of the Spanish version of the EAT-10 (eating assessment tool-10) for the screening of dysphagia [article in Spanish]. *Nutr Hosp*. 2012;27:2048–54. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6100>.
21. Plowman EK, Tabor LC, Robison R, Gaziano J, Dion C, Watts SA, Vu T, Gooch C. Discriminant ability of the eating assessment tool-10 to detect aspiration in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28:85–90. <https://doi.org/10.1111/nmo.12700>.
22. Cedarbaum JM, Stambler N, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A, Als B, Group S, Iii P. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci*. 1999;169:13–21. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00210-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00210-5).
23. Hillel AD, Miller RM, Yorkston K, McDonald E, Norris FH, Konikow N. Amyotrophic lateral sclerosis severity scale. *Neuroepidemiology*. 1989;8:142–50. <https://doi.org/10.1159/000110176>.
24. Cray MA, Mann GDC, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1516–20. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.11.049>.
25. Campos Trejo C, Díez de Medina Espinoza M, Fierro Alarcón N, Cancino Harper V (2015) Dominio del profesional fonoadiólogo para la determinación del grado de viscosidad de alimentos líquidos. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/138245>
26. Higo R, Tayama N, Nito T. Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Auris Nasus Larynx*. 2004;31:247–54. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2004.05.009>.
27. Ertekin C, Yüceyar N, Aydoğdu I. Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:848–56. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.848>.
28. Aydoğdu I, Kiylioglu N, Tarlaci S, Tanrıverdi Z, Alpaydin S, Acarer A, Baysal L, Arpacı E, Yüceyar N, Sevil Y, Özdemirkin T, Ertekin C. Diagnostic value of “dysphagia limit” for neurogenic dysphagia: 17 years of experience in 1278 adults. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:634–43. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.06.035>.
29. McHorney CA, Earl Bricker D, Robbins J, Kramer AE, Rosenbek JC, Chignell KA. The SWAL-QOL outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: II. Item reduction and preliminary scaling Dysphagia. 2000;15:122–33. <https://doi.org/10.1007/s004550010013>.
30. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disord*. 2000;1:293–9. <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>.
31. Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:38–44. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306589>.
32. Roche JC, Rojas-García R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, Wijesekera L, Turner MR, Leigh PN, Shaw CE, Al-Chalabi A. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2012;135:847–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awr351>.
33. McHorney CA, Bricker DE, Kramer AE, Rosenbek JC, Robbins JA, Chignell KA, Logemann JA, Clarke C. The SWAL-QOL outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: I. Conceptual foundation and item development Dysphagia. 2000;15:115–21. <https://doi.org/10.1007/s004550010012>.
34. O’Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The dysphagia outcome and severity scale. *Dysphagia*. 1999;14:139–45. <https://doi.org/10.1007/PL00009595>.
35. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia*. 1996;11:93–8. <https://doi.org/10.1007/BF00417897>.
36. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and psychological burden of dysphagia: its impact on diagnosis and treatment. *Dysphagia*. 2002;17:139–46. <https://doi.org/10.1007/s00455-001-0113-5>.
37. Tabor L, Gaziano J, Watts S, Robison R, Plowman EK. Defining swallowing-related quality of life profiles in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*. 2016;31:376–82. <https://doi.org/10.1007/s00455-015-9686-2>.
38. Paris G, Martinaud O, Petit A, Cuvelier A, Hannequin D, Roppeck P, Verin E. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis alters quality of life. *J Oral Rehabil*. 2013;40:199–204. <https://doi.org/10.1111/joor.12019>.
39. Tard C, Defebvre L, Moreau C, Devos D, Danel-Brunaud V. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173:263–72. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.029>.
40. Zaldibar-Barinaga MB, Miranda-Artieda M, Zaldibar-Barinaga A, Pinedo-Otaola S, Erazo-Presser P, Tejada-Ezquerro P. Spanish version of the swallowing quality of life questionnaire (SWAL-QoL): initial phase of cross-cultural adaptation [Article in Spanish]. *Rehabilitación*. 2013;47:136–40. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2013.03.002>.
41. Yunusova Y, Plowman EK, Green JR, Barnett C, Bede P. Clinical measures of bulbar dysfunction in ALS. *Front Neurol*. 2019;10:106. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00106>.
42. Belafsky PC, Kuhn MA. The clinician’s guide to swallowing fluoroscopy. New York: Springer; 2014.
43. 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;32:250–60. <https://doi.org/10.1007/s00455-016-9754-2>.
44. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the eating assessment tool and the volume-viscosity swallow test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1256–65. <https://doi.org/10.1111/nmo.12382>.
45. Onesti E, Schettino I, Gori MC, Frasca V, Ceccanti M, Cambieri C, Ruoppolo G, Inghilleri M. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: impact on patient behavior, diet adaptation, and Riluzole management. *Front Neurol*. 2017;8:94. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00094>.
46. Pattee GL, Plowman EK, Garand KL, Costello J, Brooks BR. Provisional best practices guidelines for the evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2019;59:531–6. <https://doi.org/10.1002/mus.26408>.
47. O’Horo JC, Rogus-Pulia N, Garcia-Arguello L, Robbins J, Safdar N. Bedside diagnosis of dysphagia: a systematic review. *J Hosp Med*. 2015;10:256–65. <https://doi.org/10.1002/jhm.2313>.
48. Edmiston J, Connor LT, Loehr L, Nassief A. Validation of a dysphagia screening tool in acute stroke patients. *Am J Crit Care*. 2010;19:357–64. <https://doi.org/10.4037/ajcc.2009961>.
49. Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, Warnecke T, Schuster T, Ceballos-Baumann AO. Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:992–8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.008>.

50. Wada A, Kawakami M, Liu M, Otaka E, Nishimura A, Liu F, Otsuka T. Development of a new scale for dysphagia in patients with progressive neuromuscular diseases: the Neuromuscular Disease Swallowing Status Scale (NdSSS). *J Neurol*. 2015;262:2225–31. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7836-y>.
51. McHorney CA, Robbins JA, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, Bricker DE. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia*. 2002;17:97–114. <https://doi.org/10.1007/s00455-001-0109-1>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Elisabet Romero-Gangonells BSc

M. Núria Virgili-Casas MD

Raúl Domínguez-Rubio BSc

Mònica Povedano BSc

Núria Pérez-Saborit BSc

Nahum Calvo-Malvar BSc

Maria A. Barceló PhD

CAPÍTOL II. La disfàgia i altres característiques clíniques en el tractament amb riluzol a l'MND.

En aquest apartat s'ha fet una anàlisi retrospectiva d'una cohort de 742 pacients amb MND per descriure les característiques clíniques, epidemiològiques i de disfàgia relacionades amb l'ús del riluzol en el tractament de l'MND en les diferents formulacions farmacèutiques disponibles, comprimits i suspensió oral; i la possible influència en la supervivència.

S'ha evidenciat que la població atesa al nostre centre de referència és representativa de la població amb MND descrita a la literatura científica. Per primera vegada s'ha fet una comparativa de les dues formulacions farmacèutiques de riluzol, en el tractament de l'MND. No s'han pogut evidenciar canvis en la supervivència segons la formulació de riluzol, però sí que ha permès observar que la tendència és iniciar tractament amb riluzol en formulació líquida en els pacients que presenten disfàgia al diagnòstic.

Durant el període comprès entre l'1 de gener de 2011 i el 31 de desembre de 2020, es van diagnosticar 742 pacients amb MND al nostre centre. La cohort va incloure 402 homes (54,18%) i 340 dones (45,82%), amb edats al diagnòstic que anaven des dels 25,25 anys fins als 89,83 anys. Dels 742 pacients, 501 (67,52%) van morir durant el període de seguiment de l'estudi. El temps mitjà de retard diagnòstic de la cohort estudiada va ser de 15,57 mesos (DE=18,14) (mediana=11,26 mesos, IQR=10,84 mesos), oscil·lant entre 0 mesos i 287,64 mesos (23,97 anys).

Altres dades d'interès van ser que 130 (25,84%) dels nostres pacients tenien col·locada una sonda de gastrostomia per alimentació i 167 pacients (40,53%) estaven amb ventilació no invasiva (VNI). No es van recollir dades sobre la traqueostomia. Pel que fa a la valoració de la disfàgia en el moment del diagnòstic, 292 pacients (58,63%) no tenien disfàgia, 94 (18,88%) tenien problemes per deglutir líquids, 28 (5,62%) tenien problemes amb aliments

sòlids i 84 (16,87%) tenien problemes per empassar aliments líquids i sòlids. I finalment, pel què fa al deteriorament cognitiu, es van recollir dades de 268 pacients, 184 (el 68,66%) van presentar deteriorament cognitiu durant el període de seguiment. D'aquests 268 pacients, tenim un examen cognitiu per a 260 d'ells (35% normal, 28,08% alteració cognitiva (ALSci), 4,62% alteració de comportament (ALSbi), 9,62% alteració cognitiva i de comportament (ALScibi), 8,85% demència frontotemporal (DFT), 1,54% demència d'Alzheimer i 12,31% altres demències). 8 pacients van ser classificats amb "deteriorament cognitiu" sense tenir un estudi de valoració cognitiva.

La puntuació mitjana de l'escala de valoració funcional ALSFRS-R (n=354) va ser de 32,67 (DE=11,18) a la primera valoració i de 23,94 (DE=11,40) a la darrera valoració, amb una disminució mitjana de 8,72 punts (DE=11,48).

D'aquests pacients, 632 (97,23%) estaven sotmesos a tractament amb riluzol 100 mg/d. Només es disposava de dades de la "primera prescripció de riluzol" feta per a 517 (81,8%) d'ells, observant que 282 (54,55%) pacients prenen comprimits i 235 (45,45%) suspensió oral. Es va considerar d'interès estudiar si hi havia "canvi de formulació del riluzol" (canvi entre comprimits o suspensió oral, o viceversa) en el període comprès entre la "primera prescripció de riluzol" i la "mort del pacient o finalització de l'estudi". D'aquests 517 pacients, 212 (41,01%) van prendre comprimits de riluzol i 212 (41,01%) van prendre riluzol en suspensió oral sense cap canvi al llarg de la malaltia. 70 pacients (13,54%) van començar el tractament amb comprimits de riluzol i posteriorment van passar a suspensió oral, i 23 (4,45%) van començar amb el riluzol en suspensió oral i van passar a comprimits posteriorment.

Si ens fixem en les característiques de la mostra segons si prenen una formulació farmacèutica o altra del riluzol, es va veure que el riluzol en forma de comprimits el prenen amb més freqüència els

homes que les dones, en grups d'edat més joves, i majoritàriament sense disfàgia (78,31%), sent els fenotips predominants l'ELA espinal clàssica i la forma respiratòria. En canvi, la suspensió oral la prenen pacients de més edat (més de 64,8 anys), majoritàriament amb disfàgia (53,67%) i amb més freqüència amb fenotips bulbars com l'ELA bulbar clàssica i la PBP.

En referència als “canvis de forma farmacèutica” del riluzol es van trobar diferències estadísticament significatives (amb un interval de confiança del 95% -IC-) pel que fa al sexe, grup d'edat, fenotip al diagnòstic, col·locació de gastrostomia, estudi cognitiu i edat al diagnòstic. L'estat clínic (avaluat per l'escala ALSFRS-R) va tenir diferències estadísticament significatives (al 95% d'IC) pel que fa a la primera avaluació ALSFRS-R i la darrera avaluació ALSFRS-R, tot i que aquestes diferències no eren estadísticament significatives en comparar l'augment d'ALSFRS-R, puntuació entre la primera i l'última avaluació.

La disfàgia en aquesta cohort de pacients va demostrar diferències estadísticament significatives (al 95% d'IC) pel que fa al gènere, l'edat al diagnòstic, el fenotip al diagnòstic, la primera prescripció de la dosi de riluzol, el retard del diagnòstic, el deteriorament cognitiu, la col·locació de la gastrostomia i primera avaluació ALSFRS-R; i al 90% d'IC respecte a l'última avaluació ALSFRS-R, i diferència entre l'última i la primera avaluació ALSFRS-R.

Finalment, es va fer una anàlisi de supervivència condicionada per les 4 variables d'interès estudiades anteriorment: *primera prescripció de riluzol, fenotip al diagnòstic, disfàgia al diagnòstic i tipus de disfàgia*. Pel que fa a l'anàlisi de supervivència, quan vam analitzar el temps de supervivència (temps des del diagnòstic de l'MND fins a la mort i/o final de l'estudi), vam trobar que hi havia diferències estadísticament significatives (amb un IC del 95%) segons la variables "primera prescripció de riluzol". Mostrava una millor probabilitat de supervivència per aquells pacients que havien

iniciat el tractament amb comprimits de riluzol, però aquestes diferències van desaparèixer quan es van analitzar per separat cada un dels fenotips al diagnòstic. Només presentaven un descens més ràpid de la corba de supervivència els que presentaven un fenotip d'ELA respiratòria o d'AMP i començaven el tractament amb riluzol en suspensió oral. El fet que les corbes de supervivència siguin pitjors en els pacients tractats amb riluzol en suspensió oral que en comprimits es podria explicar pel fet que els pacients amb fenotips que impliquen una major gravetat i progressió ràpida de la malaltia, és a dir l'ELA bulbar clàssica i la PBP, tenen més probabilitats de ser tractats amb suspensió oral en lloc de comprimits des del principi (o canviar ràpidament a suspensió oral). Per contra, els fenotips de progressió més lenta es van mantenir amb més freqüència en el grup que prenia comprimits, i quan van passar a suspensió oral és perquè ja estaven en estadis més avançats de la malaltia i podrien haver desenvolupat dificultats per empassar. Quan vam avaluar pacients amb o sense disfàgia per separat (independentment del fenotip inicial de la malaltia), vam trobar que també hi havia diferències estadísticament significatives entre les categories de "primera prescripció de riluzol": els pacients amb suspensió oral (la majoria amb disfàgia) tenien una menor supervivència que els pacients tractats amb comprimits (la majoria d'ells sense disfàgia), tot i que aquestes diferències només eren significatives al IC del 90%. La nostra hipòtesi per explicar aquests resultats és que el riluzol en suspensió oral es va donar amb més freqüència als pacients que estaven més greument malalts. En relació amb això, en analitzar el temps de supervivència de les diferents categories de la variable "disfàgia en el moment del diagnòstic", vam observar que els pacients amb les taxes de supervivència més baixes eren els que presentaven disfàgia a líquids i sòlids, seguits dels que tenien disfàgia a sòlids, després disfàgia a líquids i, finalment, aquells sense disfàgia. Aquestes diferències eren estadísticament significatives ($p < 0,001$).

RESEARCH ARTICLE

Clinical and demographical characteristics in a cohort of MND patients treated with riluzole. Differences between tablets and oral suspension

ELISABET ROMERO-GANGONELLS^{1,2,3,4}, M. NÚRIA VIRGILI-CASAS^{1,2,3},
MÓNICA POVEDANO^{1,2} & MARIA A BARCELÓ^{4,5}

¹Functional Motor Neuron Unit (UFMN), Department of Neurology, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, ²IDIBELL (Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, ³Department of Endocrinology and Clinical Nutrition, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain, ⁴Research Group on Statistics, Econometrics and Health (GRECS), University of Girona, Girona, Spain, and ⁵CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

Abstract

Objective: To describe the clinical and demographic characteristics of patients with MND treated with riluzole by comparing two dosage forms (oral suspension and tablets), as well as the impact on survival in patients with and without dysphagia according to the form of dosage.

Methods: Retrospective and prospective cohort of patients diagnosed with MND at the multidisciplinary functional unit of Motor Neuron Disease in our center in the period between 1 of January 2011 and 31 of December 2020 ($n=742$). A descriptive analysis (univariate and bivariate) was carried out and survival curves were estimated.

Results: During the follow-up period, 402 males (54.18%) and 340 females (45.82%) were diagnosed with MND. Of these patients, 632 (97.23%) were being treated with 100mg riluzole: 282 (54.55%) patients took this in tablet form and 235 (45.45%) oral suspension. Riluzole in tablet form is taken more frequently by men than women, in younger age ranges, and mostly without dysphagia (78.31%). Also, it is the predominant dosage form for classic spinal ALS and respiratory phenotypes. Dosages via oral suspension are taken by patients in the older age ranges (over 64.8 years), mostly with dysphagia (53.67%) and more frequently with bulbar phenotypes such as classic bulbar ALS and PBP. Because of this, patients using oral suspension (most of them with dysphagia) had a poorer survival rate (at 90% CI) than patients using tablets (most of them without dysphagia).

Conclusions: The most appropriate dosage form should be given according to the patient's needs at each stage of the disease and, furthermore, oral suspension could improve adherence to treatment because it avoids having to change from one form (tablet) to the other (suspension) when swallowing disorders appear.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron disease, dysphagia, riluzole

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most prevalent motor neuron disease (MND) clinical phenotype, and it is commonly used indistinctly to refer to any MND. However, within the spectrum of MND we can find “complete forms” with upper and lower motor neuron involvement (classic ALS), and “incomplete forms” with only upper or lower motor neurons involved (1). Classic ALS is the most prevalent phenotype, making up 96.7%

of the cases in our region (2). The clinical heterogeneity of the ALS can be explained, among other factors, by the variability in the presence of upper and lower motor neuron signs.

The factors independently related to a longer survival (3,4) are age (< 55 years), site of onset (spinal more than bulbar) (5–7) and riluzole treatment (8–10). Also frontotemporal dementia (11) or respiratory onset (12) are factors related to a poor prognosis.

Correspondence: Maria A. Barceló, PhD, Research Group on Statistics, Econometrics and Health (GRECS), and CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), University of Girona, Carrer de la Universitat de Girona 10, Campus de Montilivi, 17003 Girona, Spain. E-mail: antonia.barcelo@udg.edu

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/21678421.2023.2192247>.

(Received 11 November 2022; revised 25 February 2023; accepted 1 March 2023)

ISSN 2167-8421 print/ISSN 2167-9223 online © 2023 World Federation of Neurology on behalf of the Research Group on Motor Neuron Diseases
DOI: 10.1080/21678421.2023.2192247

370 E. Romero-Gangonells et al.

Bulbar involvement leads to oropharyngeal dysphagia (OD), and this is described in 35–80% of MND patients (13–15). Dysphagia has a direct impact on the patient's quality of life (16,17) and leads to a state of malnutrition and dehydration due to ineffective swallowing, as well as the respiratory challenge caused by the lack of safety while swallowing (18,19). A gastrostomy tube placement must be considered (20) in up to 63.7% of ALS patients (21). Previous to this, a texture modification of solid and liquid meals should be considered to minimize the risk of choking, and different drug formulations also need to be modified (22,23) to ensure treatment adherence (24).

In Europe, riluzole is the only approved drug for modifying the course of ALS, and should be offered to reduce disease progression (20); that said, the most appropriate stage of disease progression for initiating riluzole treatment (25) and the duration of said treatment (26) have not yet been fully established (27). Riluzole is currently available as a tablet or in oral suspension, two bioequivalent forms (28). Starting treatment with riluzole oral suspension avoids dosage form changes during disease progression and ensures adherence to treatment (29), including those patients with a gastrostomy feeding tube (30).

From a Cochrane literature review (31), it was reported that a daily dose of 100 mg of riluzole is reasonably safe and probably extends median survival by about two to three months in patients with ALS. A recent review publication (2020) suggested that survival may be increased by six to nineteen months in patients treated with riluzole (32). In addition, two other medical treatments are related to extending survival: noninvasive ventilation (NIV), to facilitate breathing, and gastrostomy tube placement for optimal feeding (33).

The main objective of our work was to describe the clinical and demographic characteristics of patients with MND treated with riluzole by comparing those taking it in oral suspension to those taking tablets. In addition, we looked at the impact on survival in patients in our cohort with and without dysphagia according to how (oral suspension vs tablets) the riluzole treatment was being administered.

Material and methods

Study design

The study was conducted based on a retrospective and prospective cohort of patients diagnosed with MND at the multidisciplinary functional unit of Motor Neuron Disease (UFMN) in our center from the 1st of January 2011 through to the 31st of December 2020 ($n=742$). All patients were diagnosed with ALS (classic limb or bulbar

according to the El Escorial diagnostic criteria (34)), or with other MND phenotypes included in the revised-2015 El Escorial diagnostic criteria (35) such as primary lateral sclerosis (PLS)(36), progressive muscular atrophy (PMA), progressive bulbar palsy (PBP), or flail leg or flail arm syndromes (37). Respiratory phenotypes (38) were also included but as a separate group.

Patients were referred to our hospital from other less specialized medical centers. Informed consent to be included in the unit's database for clinical research purposes was signed on the first visit. Those patients who had agreed to participate were then included as cohorts in our study.

Variables collected

Basic clinical and demographic data were collected, along with data about treatments. Patients were assessed by a dietician and a neurophysiologist, both members of the UFMN in our center.

Statistical analysis

A comprehensive descriptive analysis was carried out, both univariate and bivariate, with mean/median and standard deviation/interquartile range (IQR) for continuous or discrete variables, and proportions for qualitative variables. The bivariate analysis was performed stratifying by the variables of interest.

Simple inference was carried out using both parametric and non-parametric tests. We used the Chi-square test for the difference of proportions and the Student's *t*-test to compare two means, and ANOVA to compare more than two means. As non-parametric tests, we chose Fisher's exact test (correction of the chi-square test when the expected frequencies were less than 5) for the difference of proportions; Mann-Whitney *U* and Wilcoxon *U* to compare two means (independent and paired samples, respectively); and Kruskal-Wallis to compare more than two means when the frequency distribution of the response variables is not symmetrical.

To understand disease progression, survival curves were estimated using the Kalbfleisch-Prentice method (39) (equivalent to Kaplan-Meier estimators) and compared using the log Rank test (40).

Results

Univariate descriptive analysis

During the follow-up period, 402 males (54.18%) and 340 females (45.82%) were diagnosed with MND (classified by phenotypes at disease onset—Table 1), with ages at diagnosis ranging from 25.25 years to 89.83 years (Table 1). Of the 742 patients, 501 (67.52%) died during the study

Clinical and demographical characteristics in a cohort of MND patients treated with riluzole 371

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patient cohort.

Variable	
Gender <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 742)
Male	402 (54.18)
Female	340 (45.82)
Age at diagnosis (years) ^a	(<i>n</i> = 742)
Mean (SD)	63.81 (12.54)
Median (Q1–Q3)	65.04 (55.92–73.56)
Age at diagnosis	(<i>n</i> = 742)
[25.2,55.7)	181 (24.39)
[55.7,64.8)	183 (24.66)
[64.8,73.2)	186 (25.07)
[73.2,89.8]	192 (25.88)
Death, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 742)
No	241 (32.48)
Yes	501 (67.52)
Phenotype at diagnosis, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 736)
Classic limb ALS	347 (47.15)
Classic bulbar ALS	170 (23.1)
Respiratory ALS	25 (3.4)
PBP	34 (4.62)
PMA	56 (7.61)
PLS	18 (2.45)
Flail arm	15 (2.04)
Flail leg	17 (2.31)
Others	54 (7.34)
Riluzole treatment, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 650)
No	18 (2.77)
Yes	632 (97.23)
First riluzole prescription dosage form, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 517)
Tablets	282 (54.55)
Oral suspension	235 (45.45)
Switch in riluzole dosage form, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 517)
Tablets (no changes)	212 (41.01)
Oral suspension (no changes)	212 (41.01)
From tablets to oral suspension	70 (13.54)
From oral suspension to tablets	23 (4.45)
Diagnostic delay (months) ^a	(<i>n</i> = 742)
Mean (SD)	15.57 (18.14)
Median (Q1–Q3)	11.26 (7.18–18.02)
ALSFRS-R score, first registration ^a	(<i>n</i> = 354)
Mean (SD)	32.661 (11.18)
Median (Q1–Q3)	36 (27–41)
ALSFRS-R score, last registration ^a	(<i>n</i> = 354)
Mean (SD)	23.941 (11.40)
Median (Q1–Q3)	24 (15–33)
ALSFRS-R score, increase score ^a	(<i>n</i> = 354)
Mean (SD)	–8.72 (11.48)
Median (Q1–Q3)	–7 (–16–0)
Cognitive impairment, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 268)
No	84 (31.34)
Yes	184 (68.66)
Cognitive impairment assessment, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 260)
Normal	91 (35)
ALSci	73 (28.08)
ALSbi	12 (4.62)
ALScibi	25 (9.62)
FTD	23 (8.85)
Alzheimer's dementia	4 (1.54)
Others	32 (12.31)
Dysphagia at diagnosis, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 498)
No	292 (58.63)
Yes, liquid dysphagia	94 (18.88)
Yes, solid food dysphagia	28 (5.62)
Yes, liquid & solid dysphagia	84 (16.87)
Gastrostomy feeding tube placement, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 503)

(Continued)

Table 1. (Continued).

Variable	
No	373 (74.16)
Yes	130 (25.84)
Noninvasive ventilation (NIV), <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 412)
No	245 (59.47)
Yes	167 (40.53)

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; PBP: progressive bulbar palsy; PMA: progressive muscular atrophy; PLS: primary lateral sclerosis. ALSci: cognitive impairment; ALSbi: behavioral impairment; ALScibi: cognitive and behavioral impairment; FTD: frontotemporal dementia. (Q1–Q3) = IQR: interquartile range. SD: standard deviation.

follow-up period. The mean diagnostic delay time of the studied cohort was 15.57 months ($SD=18.14$) (median = 11.26 months, IQR = 10.84 months), ranging from 0 months to 287.64 months (23.97 years) (Table 1).

Of these patients, 632 (97.23%) were undergoing 100 mg riluzole treatment. We only have “first riluzole prescription” data for 517 (81.8%) of them, observing that 282 (54.55%) patients had tablets and 235 (45.45%) oral suspension (Table 1). If we look at the “switch in riluzole dosage form” of these 517 patients during the period from the “first riluzole prescription” until “death or completion of the study,” 212 (41.01%) took riluzole tablets and 212 (41.01%) took riluzole in oral suspension without any switching over the course of the disease. Otherwise, 70 patients (13.54%) started with riluzole tablets and switched to oral suspension, and 23 (4.45%) started with riluzole oral suspension and switched to oral tablets (Table 1).

It is important to note that 130 (25.84%) of our patients had a gastrostomy tube placement. Otherwise, 167 patients (40.53%) were on noninvasive ventilation (NIV) (Table 1). No data was collected about tracheostomy. Regarding dysphagia assessment at diagnosis, 292 patients (58.63%) had no dysphagia, 94 (18.88%) had swallowing problems with liquid food, 28 (5.62%) with solid food and 84 (16.87%) had swallowing problems with liquid and solid foods (Table 1).

Regarding cognitive impairment, 184 patients (68.66%) had cognitive impairment throughout the follow-up period while 84 (31.34%) did not. Of these 268 patients, we have cognitive examination for 260 of them (35% normal, 28.08% ALSci, 4.62% ALSbi, 9.62% ALScibi, 8.85% frontotemporal dementia, 1.54% Alzheimer dementia and 12.31% others) (Table 1). The remaining eight were classified as cognitively impaired without performing cognitive assessment.

The mean score on the ALSFRS-R functional rating scale ($n=354$) was 32.67 ($SD=11.18$) at the first assessment and 23.94 ($SD=11.40$) at the

372 E. Romero-Gangonells et al.

last assessment, with an average decrease of 8.72 points ($SD = 11.48$) (Table 1).

Bivariate descriptive analysis

As reported above, all the results about demographic and clinical characteristics were stratified by the variables of interest:

First riluzole prescription dosage form (tablets vs oral suspension). Riluzole in tablet form is taken more frequently by men than women, at younger age ranges, and mostly without dysphagia (78.31%), with the predominant phenotypes being classic spinal ALS and respiratory form. Otherwise, oral suspension is taken by patients in the older age ranges (over 64.8 years), mostly with dysphagia (53.67%) and more frequently with bulbar phenotypes such as classic bulbar ALS and PBP (Table 2).

Switch in riluzole dosage form: from or/to tablets—oral suspension. According to the variable “switch in riluzole dosage form,” we found that there were statistically significant differences (at 95% confidence interval -CI-) with respect to sex, age group, phenotype at diagnosis, gastrostomy placement, cognitive study, and age at diagnosis. The clinical status (assessed by the ALSFRS-R scale) had statistically significant differences (at 95% CI) concerning first ALSFRS-R assessment and last ALSFRS-R assessment, although these differences were not statistically significant when comparing the increase in ALSFRS-R score between the first and last assessments (Table 3).

Dysphagia at diagnosis: no dysphagia, swallowing problems with liquids, swallowing problems with solids, swallowing problems with liquids and solids. According to the variable “dysphagia at diagnosis,” we found that there were statistically significant differences (at 95% CI) with respect to gender, age at diagnosis, phenotype at diagnosis, first riluzole dosage prescription, diagnosis delay, cognitive impairment, gastrostomy placement and first ALSFRS-R assessment; and at 90% CI with respect to last ALSFRS-R assessment, and difference between the last and first ALSFRS-R assessment (Table 4).

Survival analysis

Total survival curves and survival curves stratified by different variables of interest (first riluzole prescription, phenotype at diagnosis, dysphagia at diagnosis, and type of dysphagia) were estimated, as well as the main descriptive statistics.

Regarding the survival analysis, when we analyzed survival time (time from MND diagnosis to death and/or end of the study - 31 December 2020), we found that there were statistically

significant differences (at 95% CI) with respect to different categories of the variables “first riluzole prescription,” including a better survival probability when starting treatment with riluzole tablets (Figure 1). However, these differences disappeared when we separately analyzed each of the phenotypes at diagnosis. In this case, only a faster decrease of the slope was observed and was statistically different for those patients taking riluzole oral suspension affected by a respiratory ALS form or with a PMA phenotype (Figure 2). These results may be explained by the fact that patients with phenotypes involving greater severity and rapid disease progression, i.e., classic bulbar ALS and PBP, are more likely to be treated with oral suspension rather than tablets from the beginning (or switched rapidly to oral suspension), and, on the contrary, the slower progression phenotypes remained more frequently in the tablet-taking group. When we assessed patients with or without dysphagia separately (regardless of the initial phenotype of the disease), we found that there were also statistically significant differences between “first riluzole prescription” categories: patients with oral suspension (most of them with dysphagia) had poorer survival than patients with tablets (most of them without dysphagia), although these differences were only significant at 90% CI (Figure 3). Our hypothesis to explain these results is that riluzole in oral suspension was given more frequently to those patients who were more severely ill. In relation to this, when we analyzed the survival time for the different categories of the variable “dysphagia at diagnosis,” we noticed that patients with the poorest survival rates were those who had dysphagia to liquids and solids, followed by those with dysphagia to solids, then dysphagia to liquids and, finally, those with no dysphagia. These differences were statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 4).

Discussion and conclusions

Our study has found similar results in terms of clinical and demographic characteristics previously described in the literature (1,3,37,38). Survival of the population studied is influenced by gender, age, phenotype and the presence or absence of dysphagia (41). As described above, in our sample (and as reported in the literature) the most prevalent MND phenotype is classic ALS with spinal involvement (47.15%), followed by the bulbar phenotypes (bulbar ALS and PBP), followed by more sporadic forms such as flail arm and flail leg phenotypes. The least prevalent is the respiratory form (3.4%), as compared to the 1.1% reported by Chiò et al. (3). In terms of age and gender, without stratifying by phenotype, the mean age at diagnosis of the disease was 63.81 (± 12.54) years,

Clinical and demographical characteristics in a cohort of MND patients treated with riluzole 373

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients stratified by first riluzole prescription dosage form.

Variable	First riluzole dosage form prescription		p-Value
	Tablets	Oral suspension	
Gender, n (%)	(n = 282)	(n = 235)	
Male	170 (60.28)	110 (46.81)	0.0022
Female	112 (39.72)	125 (53.19)	
Age at diagnosis (years) ^a	(n = 282)	(n = 235)	
Mean (SD)	61.915 (12.60)	65.821 (11.25)	0.0002192
Median (Q1–Q3)	63.625 (53.17–72.19)	67.167 (58.33–74.33)	
Age at diagnosis	(n = 282)	(n = 235)	
[25.2,55.7]	84 (29.79)	46 (19.57)	0.0268
[55.7,64.8]	69 (24.47)	53 (22.55)	
[64.8,73.2]	66 (23.4)	69 (29.36)	
[73.2,89.8]	63 (22.34)	67 (28.51)	
Death, n (%)	(n = 282)	(n = 235)	
No	82 (29.08)	90 (38.3)	0.0267
Yes	200 (70.92)	145 (61.7)	
Phenotype at diagnosis, n (%)	(n = 279)	(n = 234)	
Classic limb ALS	156 (55.91)	92 (39.32)	0.000
Classic bulbar ALS	39 (13.98)	71 (30.34)	
Respiratory ALS	16 (5.73)	5 (2.14)	
PBP	3 (1.08)	23 (9.83)	
PMA	23 (8.24)	14 (5.98)	
PLS	5 (1.79)	6 (2.56)	
Flail arm	7 (2.51)	3 (1.28)	
Flail leg	12 (4.3)	4 (1.71)	
Others	18 (6.45)	16 (6.84)	
Riluzole treatment, n (%)	(n = 282)	(n = 235)	
No	0 (0)	1 (0.43)	0.273
Yes	282 (100)	234 (99.57)	
Switch in riluzole dosage form, n (%)	(n = 282)	(n = 235)	
Tablets (no changes)	212 (75.18)	0 (0)	0.000
Oral suspension (no changes)	0 (0)	212 (90.21)	
From tablets to oral suspension	70 (24.82)	0 (0)	
From oral suspension to tablets	0 (0)	23 (9.79)	
Diagnostic delay (months) ^a	(n = 282)	(n = 235)	
Mean (SD)	15.407 (20.08)	14.490 (13.87)	0.554
Median (Q1–Q3)	11.211 (7.26–11.90)	10.948 (6.87–15.75)	
ALSFRS-R score, first registration ^a	(n = 118)	(n = 164)	
Mean (SD)	33.559 (10.347)	33.518 (10.991)	0.975
Median (Q1–Q3)	37 (27.25–42)	36 (28–42)	
ALSFRS-R score, last registration ^a	(n = 118)	(n = 164)	
Mean (SD)	25.076 (11.546)	23.03 (10.744)	0.127
Median (Q1–Q3)	24 (15.25–35)	23 (15–30)	
ALSFRS-R score, increase score ^a	(n = 118)	(n = 164)	
Mean (SD)	–8.483 (11.044)	–10.488 (11.949)	0.153
Median (Q1–Q3)	–7 (–12.75–1)	–9 (–19.25–0)	
Cognitive impairment, n (%)	(n = 184)	(n = 84)	
No	49 (38.89)	20 (23.81)	0.0227
Yes	77 (61.11)	64 (76.19)	
Cognitive impairment assessment, n (%)	(n = 125)	(n = 81)	
Normal	54 (43.2)	22 (27.16)	0.0932
ALSci	36 (28.8)	27 (33.33)	
ALSbi	4 (3.2)	2 (2.47)	
ALSciBi	12 (9.6)	7 (8.64)	
FTD	6 (4.8)	13 (16.05)	
Alzheimer's dementia	1 (0.8)	1 (1.23)	
Others	12 (9.6)	9 (11.11)	
Dysphagia at diagnosis, n (%)	(n = 166)	(n = 218)	
No	130 (78.31)	101 (46.33)	0.000
Yes, liquid dysphagia	23 (13.86)	47 (21.56)	
Yes, solid food dysphagia	6 (3.61)	19 (8.72)	
Yes, liquid & solid dysphagia	7 (4.22)	51 (23.39)	
Gastrostomy feeding tube placement, n (%)	(n = 167)	(n = 219)	
No	131 (78.44)	150 (68.49)	0.0295
Yes	36 (21.56)	69 (31.51)	

(Continued)

Table 2. (Continued).

Variable	First riluzole dosage form prescription		p-Value
	Tablets	Oral suspension	
Noninvasive ventilation (NIV), n (%)	(n = 139)	(n = 176)	
No	71 (51.08)	101 (57.39)	0.316
Yes	68 (48.92)	75 (42.61)	

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; PBP: progressive bulbar palsy; PMA: progressive muscular atrophy; PLS: primary lateral sclerosis. ALSci: cognitive impairment; ALSbi: behavioral impairment; ALSbci: cognitive and behavioral impairment; FTD: frontotemporal dementia. (Q1–Q3) = IQR: interquartile range. SD: standard deviation.

Table 3. Clinical and demographic characteristics of patients stratified by switch in riluzole dosage form.

Variable	Switch in dosage form				p Value
	Tablets (no changes)	Oral suspension (no changes)	From tablets to oral suspension	From oral suspension to tablets	
Riluzole treatment, n (%)	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
Gender n (%)	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
Male	138 (65.09)	97 (45.75)	32 (45.71)	13 (56.52)	0.000381
Female	74 (34.91)	115 (54.25)	38 (54.29)	10 (43.48)	
Age at diagnosis (years) ^a	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
Mean (SD)	61.74 (13.06)	65.90 (11.19)	62.44 (11.16)	65.109 (11.93)	0.004883
Median (Q1–Q3)	62.67 (52.13–72.58)	67.13 (58.48–74.33)	64.25 (56.69–70.23)	67.25 (54.42–73.33)	
Age at diagnosis	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
[25.2,55.7]	67 (31.6)	39 (18.4)	17 (24.29)	7 (30.43)	0.0249
[55.7,64.8]	50 (23.58)	51 (24.06)	19 (27.14)	2 (8.7)	
[64.8,73.2]	43 (20.28)	61 (28.77)	23 (32.86)	8 (34.78)	
[73.2,89.8]	52 (24.53)	61 (28.77)	11 (15.71)	6 (26.09)	
Death, n (%)	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
No	74 (34.91)	79 (37.26)	8 (11.43)	11 (47.83)	0.000271
Yes	138 (65.09)	133 (62.74)	62 (88.57)	12 (52.17)	
Phenotype at diagnosis, n (%)	(n = 209)	(n = 211)	(n = 70)	(n = 23)	
Classic limb ALS	116 (55.5)	83 (39.34)	40 (57.14)	9 (39.13)	0.000
Classic bulbar ALS	27 (12.92)	66 (31.28)	12 (17.14)	5 (21.74)	
Respiratory ALS	9 (4.31)	5 (2.37)	7 (10)	0 (0)	
PBP	0 (0)	21 (9.95)	3 (4.29)	2 (8.7)	
PMA	21 (10.05)	12 (5.69)	2 (2.86)	2 (8.7)	
PLS	5 (2.39)	5 (2.37)	0 (0)	1 (4.35)	
Flail arm	5 (2.39)	3 (1.42)	2 (2.86)	0 (0)	
Flail leg	11 (5.26)	2 (0.95)	1 (1.43)	2 (8.7)	
Others	15 (7.18)	14 (6.64)	3 (4.29)	2 (8.7)	
No	0 (0)	1 (0.47)	0 (0)	0 (0)	0.696
Yes	212 (100)	211 (99.53)	70 (100)	23 (100)	
First riluzole prescription dosage form, n (%)	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
Tablets	212 (100)	0 (0)	70 (100)	0 (0)	0.000
Oral suspension	0 (0)	212 (100)	0 (0)	23 (100)	
Diagnostic delay (months) ^a	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
Mean (SD)	16.147 (22.386)	13.893 (12.015)	13.164 (10.095)	19.995 (25.049)	0.222
Median (Q1–Q3)	11.688 (7.96–18.22)	10.833 (6.76–15.05)	10.964 (6.97–15.76)	12.86 (10.06–18.95)	
ALSFRS-R score, first registration ^a	(n = 97)	(n = 146)	(n = 21)	(n = 18)	
Mean (SD)	34.814 (9.659)	33.308 (10.958)	27.762 (11.64)	35.222 (11.43)	0.0451
Median (Q1–Q3)	38 (28–42)	35 (28–42)	29 (21–37)	38.5 (32.75–42.5)	
ALSFRS-R score, last registration ^a	(n = 97)	(n = 146)	(n = 21)	(n = 18)	
Mean (SD)	26.99 (11.02)	22.973 (10.537)	16.238 (9.853)	23.5 (12.632)	0.000275
Median (Q1–Q3)	26 (19–37)	23 (15–30)	14 (10–22)	21.5 (15–34.5)	
ALSFRS-R score, increase score ^a	(n = 97)	(n = 146)	(n = 21)	(n = 18)	
Mean (SD)	–7.825 (11.01)	–10.336 (12.162)	–11.524 (10.948)	–11.722 (10.272)	0.259

(Continued)

Table 3. (Continued).

Variable	Switch in dosage form				p Value
	Tablets (no changes)	Oral suspension (no changes)	From tablets to oral suspension	From oral suspension to tablets	
Riluzole treatment, n (%)	(n = 212)	(n = 212)	(n = 70)	(n = 23)	
Median (Q1–Q3)	–5 (–12–0)	–9 (–19–0)	–8 (–15– –4)	–7.5 (–19.75– –4.25)	
Cognitive impairment, n (%)	(n = 90)	(n = 77)	(n = 36)	(n = 7)	
No	34 (37.78)	18 (23.38)	15 (41.67)	2 (28.57)	0.142
Yes	56 (62.22)	59 (76.62)	21 (58.33)	5 (71.43)	
Cognitive impairment assessment, n (%)	(n = 89)	(n = 74)	(n = 36)	(n = 7)	
Normal	38 (42.7)	20 (27.03)	16 (44.44)	2 (28.57)	0.0282
ALSci	23 (25.84)	24 (32.43)	13 (36.11)	3 (42.86)	
ALSbi	2 (2.25)	2 (2.7)	2 (5.56)	0 (0)	
ALSciBi	9 (10.11)	7 (9.46)	3 (8.33)	0 (0)	
FTD	5 (5.62)	12 (16.22)	1 (2.78)	1 (14.29)	
Alzheimer's dementia	1 (1.12)	0 (0)	0 (0)	1 (14.29)	
Others	11 (12.36)	9 (12.16)	1 (2.78)	0 (0)	
Dysphagia at diagnosis, n (%)	(n = 130)	(n = 197)	(n = 36)	(n = 21)	
No	108 (83.08)	85 (43.15)	22 (61.11)	16 (76.19)	0.000
Yes, liquid dysphagia	10 (7.69)	45 (22.84)	13 (36.11)	2 (9.52)	
Yes, solid food dysphagia	6 (4.62)	18 (9.14)	0 (0)	1 (4.76)	
Yes, liquid & solid dysphagia	6 (4.62)	49 (24.87)	1 (2.78)	2 (9.52)	
Gastrostomy feeding tube placement, n (%)	(n = 131)	(n = 198)	(n = 36)	(n = 21)	
No	117 (89.31)	131 (66.16)	14 (38.89)	19 (90.48)	0.000
Yes	14 (10.69)	67 (33.84)	22 (61.11)	2 (9.52)	
Noninvasive ventilation (NIV), n (%)	(n = 111)	(n = 156)	(n = 28)	(n = 20)	
No	59 (53.15)	87 (55.77)	12 (42.86)	14 (70)	0.302
Yes	52 (46.85)	69 (44.23)	16 (57.14)	6 (30)	

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; PBP: progressive bulbar palsy; PMA: progressive muscular atrophy; PLS: primary lateral sclerosis.

ALSci: cognitive impairment; ALSbi: behavioral impairment; ALSciBi: cognitive and behavioral impairment; FTD: frontotemporal dementia. (Q1–Q3) = IQR: interquartile range. SD: standard deviation.

with a slightly higher prevalence in men than in women (54.18 vs 45.82), thus resulting in a lower survival rate in older men. Otherwise, the presence or absence of dysphagia was a clinically relevant factor concerning survival; people with dysphagia died earlier. According to a recent review published in 2019 (42), another relevant factor in relation to survival is cognitive impairment. It is important to note that the time of the diagnosis of cognitive impairment was not described by the authors. Thus, there may be patients at different stages of disease evolution at the time of their cognitive impairment diagnosis, with different clinical conditions not being comparable between them. In our study, the time of assessment of cognitive impairment was not recorded either, but we have recorded that 65% of patients with a cognitive-behavioral assessment had some type of cognitive impairment (Table 1).

The clinical management or treatment approaches described in the literature (20,43) for extending survival are widely implemented in our center. In Spain, our center is one of the pioneers with regards to early placement of NIV (12), and which is why 40.53% of the patients had NIV. In the literature, a range from 30% (44) to 56.99% NIV rate (45) is described. As for feeding tube placement, in our population 25.84% of patients had a gastrostomy placement, while the literature reports around 30% (46) to 63.7% (21). Treatment with riluzole is extensive (97.23%) and the main reason for discontinuing treatment is the occurrence of one or more of the side effects listed in the summary of product characteristics (SPC). Although not collected in our study, in our clinical practice we have observed a similar proportion of side effects as described in the literature by Introna et al. (24).

Table 4. Clinical and demographic characteristics of patients stratified by dysphagia.

Variable	No dysphagia	Liquid dysphagia	Solid food dysphagia	Liquid and solid dysphagia	p Value
Gender <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 292)	(<i>n</i> = 94)	(<i>n</i> = 28)	(<i>n</i> = 84)	
Male	176 (60.27)	37 (39.36)	12 (42.86)	31 (36.9)	0.000
Female	116 (39.73)	57 (60.64)	16 (57.14)	53 (63.1)	
Age at diagnosis (years) ^a	(<i>n</i> = 292)	(<i>n</i> = 94)	(<i>n</i> = 28)	(<i>n</i> = 84)	
Mean (SD)	61.203 (12.161)	63.109 (11.18)	64.756 (14.41)	71.108 (10.98)	0.000
Median (Q1–Q3)	63.208 (52.23–70.92)	62.25 (56.15–71.81)	69.833 (54.19–73.83)	73.208 (62.90–79.54)	
Age at diagnosis	(<i>n</i> = 292)	(<i>n</i> = 94)	(<i>n</i> = 28)	(<i>n</i> = 84)	
[25.2,55.7)	88 (30.14)	21 (22.34)	8 (28.57)	9 (10.71)	0.000
[55.7,64.8)	75 (25.68)	33 (35.11)	2 (7.14)	14 (16.67)	
[64.8,73.2)	76 (26.03)	20 (21.28)	10 (35.71)	19 (22.62)	
[73.2,89.8]	53 (18.15)	20 (21.28)	8 (28.57)	42 (50)	
Death, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 292)	(<i>n</i> = 94)	(<i>n</i> = 28)	(<i>n</i> = 84)	
No	149 (51.03)	36 (38.3)	9 (32.14)	26 (30.95)	0.00232
Yes	143 (48.97)	58 (61.7)	19 (67.86)	58 (69.05)	
Phenotype at diagnosis, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 289)	(<i>n</i> = 94)	(<i>n</i> = 27)	(<i>n</i> = 83)	
Classic limb ALS	147 (50.87)	30 (31.91)	9 (33.33)	13 (15.66)	0.000
Classic bulbar ALS	18 (6.23)	39 (41.49)	15 (55.56)	48 (57.83)	
Respiratory ALS	10 (3.46)	2 (2.13)	0 (0)	2 (2.41)	
PBP	6 (2.08)	10 (10.64)	1 (3.7)	13 (15.66)	
PMA	41 (14.19)	1 (1.06)	1 (3.7)	1 (1.2)	
PLS	12 (4.15)	4 (4.26)	0 (0)	0 (0)	
Flail arm	6 (2.08)	1 (1.06)	0 (0)	0 (0)	
Flail leg	17 (5.88)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Others	32 (11.07)	7 (7.45)	1 (3.7)	6 (7.23)	
Riluzole treatment, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 271)	(<i>n</i> = 83)	(<i>n</i> = 28)	(<i>n</i> = 72)	
No	4 (1.48)	1 (1.2)	1 (3.57)	4 (5.56)	0.168
Yes	267 (98.52)	82 (98.8)	27 (96.43)	68 (94.44)	
First riluzole prescription dosage form, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 231)	(<i>n</i> = 70)	(<i>n</i> = 25)	(<i>n</i> = 58)	
Tablets	130 (56.28)	23 (32.86)	6 (24)	7 (12.07)	0.000
Oral suspension	101 (43.72)	47 (67.14)	19 (76)	51 (87.93)	
Switch in riluzole dosage form, <i>n</i> (%)	(<i>n</i> = 231)	(<i>n</i> = 70)	(<i>n</i> = 25)	(<i>n</i> = 58)	
Tablets (no changes)	108 (46.75)	10 (14.29)	6 (24)	6 (10.34)	0.000
Oral suspension (no changes)	85 (36.8)	45 (64.29)	18 (72)	49 (84.48)	
From tablets to oral suspension	22 (9.52)	13 (18.57)	0 (0)	1 (1.72)	
From oral suspension to tablets	16 (6.93)	2 (2.86)	1 (4)	2 (3.45)	
Diagnostic delay (months) ^a	(<i>n</i> = 292)	(<i>n</i> = 94)	(<i>n</i> = 28)	(<i>n</i> = 84)	
Mean (SD)	17.752 (18.65)	13.090 (11.86)	25.262 (54.23)	14.380 (13.34)	0.02768
Median (Q1–Q3)	12.74 (8.58–21.41)	10.95 (6.98–15.61)	8.83 (6.03–15.54)	10.87 (7.46–17.65)	
ALSFRS-R score, first registration ^a	(<i>n</i> = 220)	(<i>n</i> = 65)	(<i>n</i> = 15)	(<i>n</i> = 51)	
Mean (SD)	33.841 (11.25)	31.538 (9.85)	32.333 (9.41)	28.882 (12.33)	0.0297
Median (Q1–Q3)	38 (29–42)	32 (25–40)	33 (25.5–39.5)	29 (22.5–38)	
ALSFRS-R score, last registration ^a	(<i>n</i> = 220)	(<i>n</i> = 65)	(<i>n</i> = 15)	(<i>n</i> = 51)	
Mean (SD)	24.627 (11.514)	21.062 (10.674)	26.933 (10.464)	23.02 (11.399)	0.0964
Median (Q1–Q3)	24 (16–34)	21 (12–30)	25 (18–32)	21 (15–31.5)	
ALSFRS-R score, increase score ^a	(<i>n</i> = 220)	(<i>n</i> = 65)	(<i>n</i> = 15)	(<i>n</i> = 51)	
Mean (SD)	−9.214 (11.46)	−10.477 (9.994)	−5.4 (8.096)	−5.863 (13.675)	0.097

(Continued)

Clinical and demographical characteristics in a cohort of MND patients treated with riluzole 377

Table 4. (Continued).

Variable	No dysphagia	Liquid dysphagia	Solid food dysphagia	Liquid and solid dysphagia	p Value
Median (Q1–Q3)	–7 (–17–0)	–8 (–18–0)	0 (–14–0)	–6 (–14.5–0)	
Cognitive impairment, n (%)	(n = 97)	(n = 33)	(n = 11)	(n = 26)	
No	34 (35.05)	11 (33.33)	0 (0)	3 (11.54)	0.0153
Yes	63 (64.95)	22 (66.67)	11 (100)	23 (88.46)	
Cognitive impairment assessment, n (%)	(n = 93)	(n = 33)	(n = 11)	(n = 23)	
Normal	35 (37.63)	13 (39.39)	1 (9.09)	3 (13.04)	0.323
ALSci	28 (30.11)	12 (36.36)	4 (36.36)	9 (39.13)	
ALSbi	2 (2.15)	1 (3.03)	0 (0)	1 (4.35)	
ALSci	8 (8.6)	1 (3.03)	1 (9.09)	3 (13.04)	
FTD	5 (5.38)	4 (12.12)	3 (27.27)	5 (21.74)	
Alzheimer's dementia	2 (2.15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Others	13 (13.98)	2 (6.06)	2 (18.18)	2 (8.7)	
Gastrostomy feeding tube placement, n (%)	(n = 292)	(n = 93)	(n = 28)	(n = 84)	
No	252 (86.3)	52 (55.91)	18 (64.29)	45 (53.57)	0.000
Yes	40 (13.7)	41 (44.09)	10 (35.71)	39 (46.43)	
Noninvasive ventilation (NIV), n (%)	(n = 251)	(n = 77)	(n = 18)	(n = 58)	
No	142 (56.57)	48 (62.34)	11 (61.11)	38 (65.52)	0.569
Yes	109 (43.43)	29 (37.66)	7 (38.89)	20 (34.48)	

ALS: amyotrophic lateral sclerosis; PBP: progressive bulbar palsy; PMA: progressive muscular atrophy; PLS: primary lateral sclerosis. ALSci: cognitive impairment; ALSbi: behavioral impairment; ALSci: cognitive and behavioral impairment; FTD: frontotemporal dementia. (Q1–Q3) = IQR: interquartile range. SD: standard deviation.

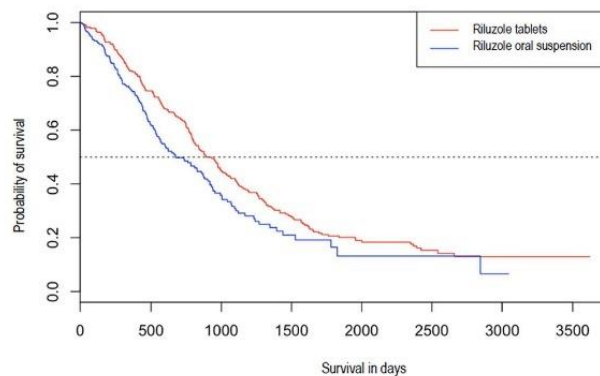


Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis of patients treated with different riluzole dosage forms.

To the best of our knowledge, there is no published literature about demographic differences between patients treated with riluzole in tablet form or oral suspension. From our sample ($n = 650$ patients), 54.55% were treated with riluzole tablets and the remaining 45.45% with oral suspension. Disease progression, dysphagia and/or the need for gastrostomy tube placement are all situations that justify changing the dosage form of

riluzole from tablets to oral suspension. Looking at these changes, we found that 13.54% of those who started with riluzole tablets had to switch to an oral suspension formulation at some point during our registration. Additionally, it is important to note that only 4.45% of the sample switched from oral suspension to tablets.

The reasons for medication switches were not collected for the study, but some possible causes

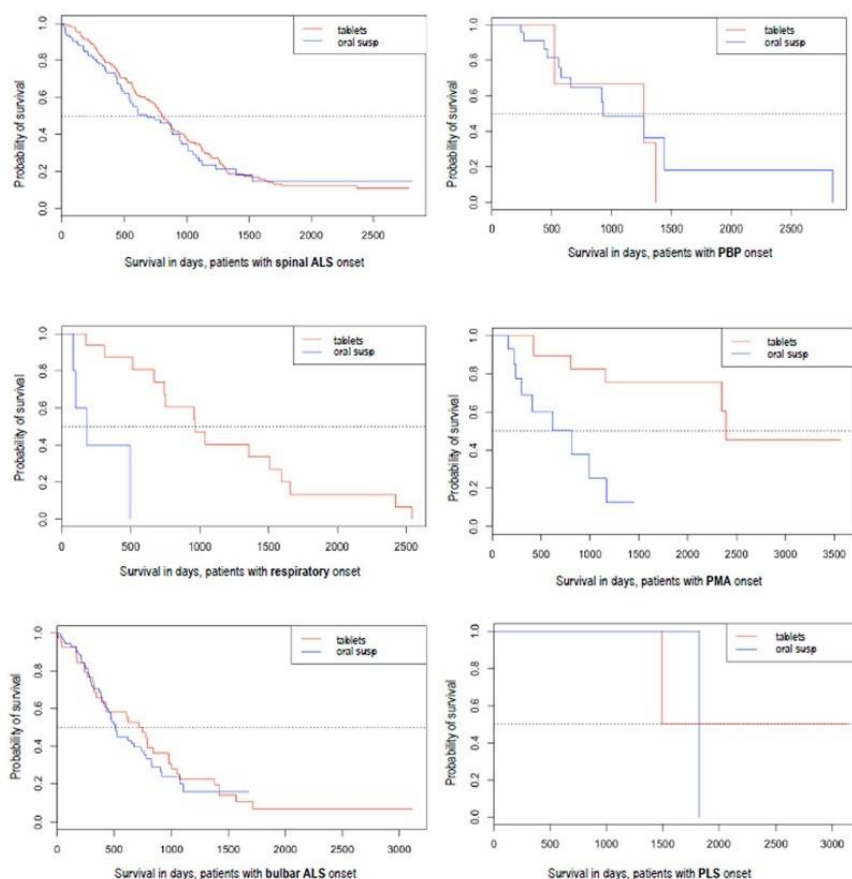
378 *E. Romero-Gangonells et al.*

Figure 2. Kaplan-Meier survival analysis of patients treated with different riluzole dosage form regimes (tablets vs oral suspension) according to phenotype at diagnosis.

could be: (1) patients who do not have bulbar involvement but have loss of strength in the upper extremities which makes it difficult to handle the oral suspension bottle as the safety cap could be difficult for patients to manipulate, in cases with no dysphagia, a switch to tablets would be possible; (2) patients with no dysphagia but reporting some anesthetic effect when taking the oral suspension, as described in the technical data sheet. In our study population, there were minimal cases of dysphagia patients requesting a switch from suspension to tablets. This might be explained by the specific situations of those who have a serious aversion to liquid drug formulations. In their study, Belissa et al. (47) noted that oral palatability

remains crucial in older populations, especially for women.

If we look at survival based on the form in which riluzole was taken, we notice that, apparently, patients treated with oral suspension had a poorer prognosis. This lower survival related to the oral suspension group can probably be explained by the fact that these patients were more severely ill and/or corresponded mainly to the classic bulbar ALS and PBP phenotypes, than those taking tablets and, therefore, cannot be attributed to the administration of oral suspension. Riluzole in oral suspension may be given to patients who have swallowing disorders, even if they are incipient, or as a precaution to avoid changes in medication

Clinical and demographical characteristics in a cohort of MND patients treated with riluzole 379

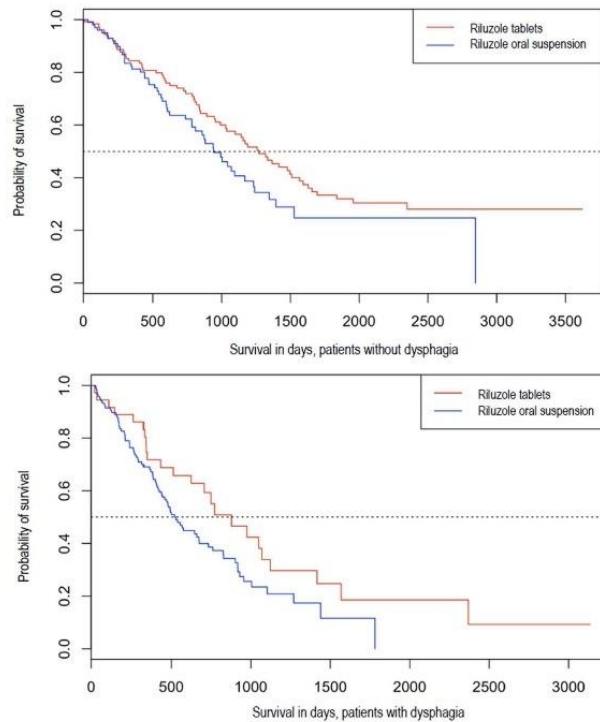


Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis of patients treated with different riluzole dosage forms according to dysphagia.

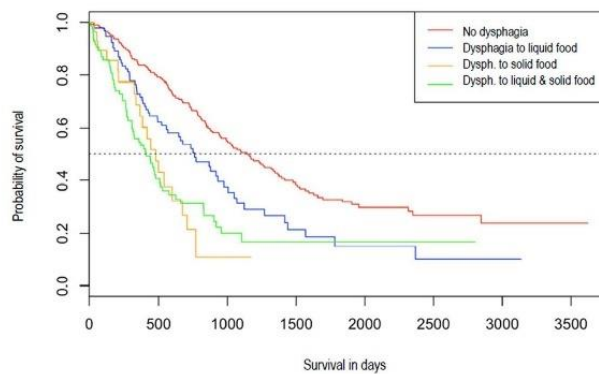


Figure 4. Kaplan-Meier survival analysis according to type of dysphagia.

forms over the course of the disease. Manipulation of a solid formulation in patients with dysphagia has been reported to result in loss of adherence to treatment, along with an increased risk to safety and efficacy due to changes in the pharmacokinetic

and pharmacodynamic properties of the drug (28). A higher acceptability in the dysphagic population (in comparison with the non-dysphagic) for pharmaceutical forms easier to swallow than tablets and capsules has been reported (48).

380 E. Romero-Gangonells et al.

Riluzole has been available in tablet form since FDA approval in 1995, and in oral suspension since 2014 in Spain, when, in our center we started to prescribe it for ALS patients with dysphagia. Later, as there was no change in economic terms (for further information see Annex 1), we also decided to prescribe oral suspension as the first choice to minimize treatment changes. A recently published European ALS expert opinion consensus document concluded that, *starting therapy with riluzole oral suspension rather than tablets could ensure better compliance, minimizing adherence losses and the psychological burden for patients and caregivers due to medication switches* (29).

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to Ramon Moreno Fuentes, Head of Economic Management in our centre, for his generous work in collecting retrospective information; and to IIF Research Pharma, S.L.U. for partly supporting the study and assisting its publication. We appreciate the comments of two anonymous reviewers of a previous version of this work who, without doubt, helped us to improve our work. The usual disclaimer applies.

Declaration of interest

There are no relevant financial or non-financial competing interests to report. This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016;15:1182–94. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00182-2)
- Barceló MA, Povedano M, Vázquez-Costa JF, Franquet À, Solans M, Saez M. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Sci Rep* [Internet] 2021; 11:1–15. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02395-2>
- Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G, PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:740–6. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235952>
- Tard C, Defebvre L, Moreau C, Devos D, Danel-Brunaud V. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173:263–72. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378716302880>
- Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingle R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:310–23. Available at: <https://doi.org/10.3109/17482960802566824>
- Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* 2009; 72:1948–52.
- Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* [Internet]. 2002;59:99–103. Available at: [10.1212/WNL.59.1.99](https://doi.org/10.1212/WNL.59.1.99)
- Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G, et al. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013; 14:338–45. Available at: [10.3109/21678421.2013.763281](https://doi.org/10.3109/21678421.2013.763281)
- Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2001;344:1688–700. Available at: www.nejm.org
- Gargiulo-Monachelli GM, Janota F, Bettini M, Shoesmith CL, Strong MJ, Sica REP. Regional spread pattern predicts survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2012;19:834–41. Available at: [10.1111/j.1468-1331.2011.03616.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03616.x)
- Van Der Kleij LA, Jones AR, Steen IN, Young CA, Shaw PJ, Shaw CE, et al. Regional of disease progression predicts prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2015; 16:442–7. Available at: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iafd20>
- Gonzalez Calzada N, Prats Soro E, Mateu Gomez L, Giro Bultea E, Cordoba Izquierdo A, Povedano Panades M, et al. Factors predicting survival in amyotrophic lateral sclerosis patients on non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17:337–42. Available at: [10.3109/21678421.2016.1165256](https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1165256). Accessed July 1, 2016.
- Audag N, Goubau C, Toussaint M, Reyckler G. Screening and evaluation tools of dysphagia in adults with neuromuscular diseases: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622318821622. Available at: [10.1177/2040622318821622](https://doi.org/10.1177/2040622318821622)
- Fattori B, Siciliano G, Mancini V, Bastiani L, Bongioanni P, Caldazazzo Ienco E, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: relationships between disease progression and fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing. *Auris Nasus Larynx* 2017;44:306–12. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0385814616302024>
- Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand*. 2013; 128:397–401. Available at: [10.1111/ane.12136](https://doi.org/10.1111/ane.12136)
- da Costa Franceschini A, Mourão LF. Dysarthria and dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis with spinal onset: a study of quality of life related to swallowing. *Brogårdh C, Lexell J, editors. NeuroRehabilitation* [Internet]. 2015; 36:127–34. Available at: [10.3233/NRE-141200](https://doi.org/10.3233/NRE-141200)
- Romero-Gangonells E, Virgili-Casas MN, Dominguez-Rubio R, Povedano M, Pérez-Saborit N, Barceló MA, et al. Evaluation of dysphagia in motor neuron disease. Review of available diagnostic tools and new perspectives. *Dysphagia* [Internet]. 2021;36:558–73. Available at: [10.1007/s00455-020-10170-7](https://doi.org/10.1007/s00455-020-10170-7)
- Knuijt S, Kalf JG, de Swart BJM, Drost G, Hendricks HT, Geurts ACH, et al. Dysarthria and dysphagia are highly prevalent among various types of neuromuscular diseases. *Disabil Rehabil*. 2014;36:1285–9. Available at: [10.3109/09638288.2013.845255](https://doi.org/10.3109/09638288.2013.845255)
- Onesti E, Schettino I, Gori MC, Frasca V, Ceccanti M, Cambieri C, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: impact on patient behavior, diet adaptation, and riluzole management. *Front Neurol* [Internet] 2017;8:94.

Clinical and demographical characteristics in a cohort of MND patients treated with riluzole 381

- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28377742>
20. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2009;73:1218–26. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2764727&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed August 10, 2015.
 21. Vergonjeanne M, Fayemendy P, Marin B, Penoty M, Lautrette G, Sourisseau H, et al. Predictive factors for gastrostomy at time of diagnosis and impact on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr* 2020;39:3112–8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561420300418>
 22. Wright DJ, Smithard DG, Griffith R. Optimising Medicines Administration for Patients with Dysphagia in Hospital: Medical or Nursing Responsibility? *Geriatrics* [Internet]. 2020;5:9. Available at: <https://www.mdpi.com/2308-3417/5/1/9>
 23. Wright D, Chapman N, Foundling-Miah M, Greenwall R, Griffith R, Guyon A, et al. Guideline on the medication management of adults with swallowing difficulties. *Guidelines in Practice* 2015;11. Available at: https://www.rosemontpharma.com/sites/default/files/20150911_adult_dysphagia_full_guideline_clean_approved_sept_15.pdf
 24. Introna A, D'Errico E, Modugno B, Scarafino A, Fraddosio A, Distaso E, et al. Adherence to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an observational study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:193–203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757977/pdf/ndt-14-193.pdf>
 25. Dharmadasa T, Kiernan MC. Riluzole, disease stage and survival in ALS. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17:385–6. Available at:
 26. Fang T, Al Khleifat A, Meurgey J-H, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2018;17:416–22. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300541>
 27. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol*. 2007;14:262–8. Available at: 10.1111/j.1468-1331.2006.01575.x
 28. Dyer AM, Smith A. Riluzole 5 mg/mL oral suspension: for optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis. *Drug Des Dev Ther* 2017;11:59–64. Available at: <https://www.dovepress.com/riluzole-5-mgml-oral-suspension-for-optimized-drug-delivery-in-amyotro-peer-reviewed-article-DDDT>
 29. Povedano Panades M, Couratier P, Sidle K, Sorarù G, Tsigoulis G, Ludolph AC. Administration of riluzole oral suspension during the different stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 2021;12:10–3. Available at: 10.3389/fneur.2021.633854/full
 30. Brooks BR, Bettica P, Cazzaniga S. Riluzole oral suspension: bioavailability following percutaneous gastrostomy tube-modeled administration versus direct oral administration. *Clin Ther* [Internet]. 2019;41:2490–9. Available at:
 31. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). In: Miller RG, ed. *Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. Available at: 10.1002/14651858.CD001447.pub2
 32. Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, Bettica P, Brooks BR, Piro EP. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2020;21:509–18. Available at:
 33. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1361–7. Available at: 10.1136/jnnp-2015-312908
 34. Brooks BR. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 1994;124:96–107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7807156>
 35. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16:291–2. Available at: 10.3109/21678421.2015.1049183
 36. Turner MR, Talbot K. Primary lateral sclerosis: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2020;20:262–9. Available at: 10.1136/practneurol-2019-002300
 37. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* [Internet]. 2009;72:1087–94. Available at: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2
 38. Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, D'Ovidio F, Vasta R, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics. *Neurology* [Internet]. 2020;94:e802–10–c810. Available at: 10.1212/WNL.0000000000008869
 39. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data [Internet]. In: Prentice RL, ed. *The statistical analysis of failure time data*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2002:1–439. (Wiley Series in Probability and Statistics). Available at: 10.1002/9781118032985
 40. Harrington DP, Fleming TR. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika* [Internet]. 1982;69:553–66. Available at: 10.1093/biomet/69.3.553
 41. Wolf J, Safer A, Wöhrle JC, Palm F, Nix W, Maschke M, et al. Variability and prognostic relevance of different phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis—data from a population-based registry. *J Neurol Sci*. 2014;345:164–7. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X14004791>
 42. Benbrika S, Desgranges B, Eustache F, Viader F. Cognitive, emotional and psychological manifestations in amyotrophic lateral sclerosis at baseline and overtime: a review. *Front Neurosci* 2019;13:951–22. Available at: 10.3389/fnins.2019.00951/full
 43. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. *EALSC Working Group. Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8:195–213. Available at: 10.1080/17482960701262376
 44. Raymond J, Oskarsson B, Mehta P, Horton K. Clinical characteristics of a large cohort of US participants enrolled in the National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry, 2010–2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20:413–20. Available at: 10.1080/21678421.2019.1612435
 45. Fasano A, Fini N, Ferraro D, Ferri L, Vinceti M, Mandrioli J. Percutaneous endoscopic gastrostomy, body weight loss and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based registry study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18:233–42. Available at: 10.1080/21678421.2016.1270325

382 *E. Romero-Gangonells et al.*

46. Mandrioli J, Malerba SA, Beghi E, Fini N, Fasano A, Zucchi E, et al. Riluzole and other prognostic factors in ALS: a population-based registry study in Italy. *J Neurol*. 2018;265:817–27. Available at: [10.1007/s00415-018-8778-y](https://doi.org/10.1007/s00415-018-8778-y)
47. Belissa E, Vallet T, Laribe-Caget S, Chevallier A, Chedhomme F-X, Abdallah F, et al. Acceptability of oral liquid pharmaceutical products in older adults: palatability and swallowability issues. *BMC Geriatr*. 2019;19:344. Available at: [10.1186/s12877-019-1337-2](https://doi.org/10.1186/s12877-019-1337-2)
48. Liu F, Ghaffur A, Bains J, Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: a nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm [Internet]* 2016;512:374–81. Available at:

CAPÍTOL III. Guies d'alimentació per a persones amb MND i disfàgia.

Aquest darrer apartat de la tesi inclou la publicació que és fruit del treball premiat a la convocatòria 2019 del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona a la categoria “projecte de millora de la qualitat assistencial” per a la “Guía con Gusto: guía de alimentación para afectados de ELA y recetas para personas con dificultades en la deglución”; coordinat i liderat des del nostre centre, promoguda per la Fundació Francisco Luzón. Elaborada juntament amb professionals del departament de Gastronomia del Campus de l'Alimentació Torribera i de la Fundació Àlicia, que desenvoluparen el receptari amb preparacions en una única textura segons els descriptors IDDSI, nivell 4.

La segona part de la guia va ser publicada el 2021: “Comer y beber Con Gusto: una guía para pacientes afectados de ELA y dificultades de deglución”. Aquesta inclou una ampliació del receptari amb preparacions culinàries en diferents textures dels descriptors IDDSI (nivell 4-5-6) per poder personalitzar més les recomanacions dietètiques. Per a l'elaboració de la segona part de la guia, es van tenir en compte les valoracions i les aportacions realitzades per un grup de 27 pacients, que van conformar un panell de valoració sensorial a la Unitat d'MND de l'hospital Universitari de Bellvitge.

Totes dues guies són d'accés lliure i descàrrega gratuïta. La publicació de les guies, així com la realització del panell de valoració sensorial, compleixen amb l'objectiu de fer divulgació i empoderar els pacients amb MND i disfàgia oferint recursos per poder seguir una alimentació de textura modificada que cobreixi els seus requeriments nutricionals.



Premi de millora de la qualitat assistencial

Guia d'alimentació per a persones afectades d'ELA i receptes per a persones amb problemes de deglució

E. Romero, farmacèutica, dietista-nutricionista, Servei d'Endocrinologia i Nutrició Clínica, Unitat Funcional de Motoneurona, Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL [Institut d'Investigació Biomèdica Bellvitge].

P.E. Garrido, dietista-nutricionista, grup de recerca GRAFIS, Campus Alimentació Torribera, Universitat de Barcelona.

F. Juárez, enginyera indústria alimentària, dietista-nutricionista, àrea de salut i hàbits alimentaris, Fundació Alicia.

M. Puig-Pey, xef, responsable cuina Fundació Alicia.

M. Illán, dietista-nutricionista, professora Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, grup de recerca GRAFIS, Campus Alimentació Torribera, Universitat de Barcelona.

X. Torrado, cuiner, professor Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, grup de recerca GRAFIS, Campus Alimentació Torribera, Universitat de Barcelona.

E. Roura, dietista-nutricionista, doctora Ciència i Tecnologia dels Aliments, responsable de l'Àrea de salut i hàbits alimentaris, Fundació Alicia.

N. Virgili, doctora en Medicina, especialista en Endocrinologia i Nutrició, Servei d'Endocrinologia i Nutrició Clínica, Unitat Funcional de Motoneurona, Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL [Institut d'Investigació Biomèdica Bellvitge].

M. Povedano, especialista en neurofisiologia, Servei de Neurologia, Unitat Funcional de Motoneurona, Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL [Institut d'Investigació Biomèdica Bellvitge].

INTRODUCCIÓ

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) és el fenotip més conegut de la malaltia de la neurona motora¹. És una malaltia que debuta en l'edat adulta, és neurodegenerativa, ràpidament progressiva, caracteritzada per la pèrdua de les neurones motores de l'escorça cerebral (superiors), tronc de l'encèfal i medul·la espinal (inferiors), que porta a l'atròfia muscular i a la paràlisi de la musculatura². En la majoria de casos, acaba evolucionant a mort per fallada/insuficiència respiratòria en 2-5 anys. Les formes d'evolució lenta poden sobreviure 10 anys o més. És una malaltia minoritària, amb una proporció home: dona d'1,5: 1 amb una incidència d'1-2 persones cada 100.000/any i una prevalença de 2-5 casos/100.000 habitants³. No té tractament, però una atenció multidisciplinària millora l'estat de salut i la qualitat de vida del pacient a més d'incrementar-ne la supervivència^{4,5}.

Els professionals del grup clínic són especialistes en neurologia, pneumologia, rehabilitació, inferme-

ria, fisioteràpia respiratòria i dietètica i nutrició. Per la complexitat de la malaltia, un equip de psicòlegs i treballadors socials que formen part d'una fundació de malalts (Fundació Miquel Valls), dona suport a la tasca assistencial.

Un dels aspectes rellevants del tractament de la malaltia és evitar la pèrdua de pes perquè s'ha descrit com un factor de mal pronòstic^{6,7}. Aquelles persones

que perden pes es predisposen a una davallada funcional més ràpida. És inherent a la malaltia un estat d'hipermetabolisme descrit en el 80% dels pacients^{8,9}, que els fa perdre pes de manera natural. A més, l'aparició de disfàgia en diferents moments evolutius de la malaltia també contribueix a una pèrdua de pes i a un estat de malnutrició¹⁰.

Així, doncs, la intervenció dietètica està enfocada a prevenir la pèrdua de pes i detectar de manera precoç la disfàgia, present en un 80% de pacients¹¹, per reduir el risc que comporta: malnutrició i complicacions respiratòries ori-

La intervenció dietètica està enfocada a prevenir la pèrdua de pes i detectar de manera precoç la disfàgia, present en un 80% de pacients¹¹, per reduir el risc que comporta: malnutrició i complicacions respiratòries originades per pneumònia per aspiració.

PREMIS 2019

Circ. Farm. 2020 vol. 78 núm. 1 ESPECIAL DEQUES I PREMIS / Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

ginades per pneumònia per aspiració. La disfàgia suposa limitacions funcionals i socials importants per a les persones afectades. Cal tenir en compte que l'ELA és una malaltia que debuta en edat adulta, al voltant dels 55 anys (45 en ELA familiar), en un moment en què la vida social encara és molt activa i que quedarà truncada per la progressió i els trastorns de deglució entre altres pèrdues funcionals. Vivim en un entorn de cultura gastronòmica i bona part de la vida gira al voltant de l'alimentació. La literatura diu que, en casos de disfàgia, seguir una dieta suficient, variada, equilibrada i de textura adequada a les necessitats individuals és pràcticament impossible¹². Cal un entrenament i una pràctica culinària a més d'un cert coneixement nutricional per elaborar diàriament una dieta de textura modificada, amb les adequacions nutricionals i les adaptacions que requereix el pacient.

La pràctica clínica va fer veure la necessitat de crear una guia d'alimentació pensada per al pacient amb malaltia de neurona motora on es tinguessin en compte els requeriments nutricionals augmentats que la malaltia exigeix. Un treball enfocat a assessorar familiars, cuidadors i fins i tot professionals sani-

taris que han d'atendre pacients afectats d'ELA i no tenen un dietista-nutricionista de referència.

OBJECTIU

Millorar la qualitat de vida dels afectats de la malaltia de neurona motora, facilitar-los la tasca diària i fer-los capaços de trobar elaboracions culinàries adequades als requeriments augmentats que tenen.

MATERIAL I MÈTODE**Continguts de la guia (imatge 1)**

La primera part té un capítol de contingut teòric en el qual vam incloure els aspectes més rellevants d'una alimentació equilibrada i els requeriments dietètics que la patologia fa aparèixer. El segon i el tercer capítol se centren en els trastorns de deglució i conformen una explicació sobre la importància de modificar la textura dels aliments i com fer perquè les elaboracions triturades siguin més ben acceptades organolèpticament parlant. El quart capítol de la guia és la posada en pràctica de les recomanacions dels capítols anteriors, amb les propostes del receptari adjunt, un exemple d'ús. Aquest capítol té per objectiu habilitar el pacient o el cuidador responsable de l'alimentació. Per això, vam crear un sistema visual a partir del recompte de quilocalories i la valoració dels grups d'aliments continguts en cada recepta, que facilités la gestió d'una alimentació correcta en termes nutricionals.

Sistema innovador, il·lustració del contingut calòric del receptari

El sistema visual de puntuació del receptari se centra en l'aspecte quantitatiu, les quilocalories (kcal) i en l'aspecte qualitatiu, els macronutrients (hidrats de carboni, proteïnes i lípids) de cada recepta. Per aconseguir això vam representar gràficament el contingut nutricional de cada una de les 38 receptes en forma de punts de colors.

Vam desenvolupar una tècnica sistematitzada per fer el recompte de kcal i macronutrients continguts en cada ració que va anar de la manera següent: vam valorar totes les receptes amb un programa de càlcul nutricional i a partir del recompte kcal/ració vam assignar una puntuació. Les kcal totals les vam

Imatge 1. Portada de la guia.



arrodonir a l'alça, en nombres enters i es els vam convertir en punts (1 punt cada 100 kcal). A continuació, aquests punts els distribuïrem en colors (verd, lila o groc/taronja), amb una valoració qualitativa de l'aportació en forma de nutrients de cada recepta. Teníem en compte, en primer lloc, les racions de fruita/verdura com a aportació de fibra, vitamines i minerals (1 ració = 1 punt de color verd), en segon lloc les racions d'aliment proteic (1 ració = 1 punt de color lila) i, per acabar, valoràvem les racions de carbohidrats o greixos que aportava la preparació i ajustàvem de manera que la resta de punts quedessin de color groc/taronja com a testimoni de greixos i carbohidrats, font principal d'energia. Amb aquest sistema vam il·lustrar totes les receptes publicades a la guia per aportar informació a una malaltia en la qual cal evitar la pèrdua ponderal i fer que el pacient pugui tinguir el poder de decidir amb coneixement com seguir una dieta més ajustada a les seves necessitats a partir de les recomanacions de l'especialista (imatge 2).

Suport gràfic de la guia com a eina de divulgació

Un cop estandaritzades les receptes les vam elaborar i les vam fotografiar per reforçar la importància de la presentació per millorar l'apetència de les persones que han de menjar elaboracions triturades. A més, vam seleccionar-ne un total de set que vam considerar interessants per originalitat, facilitat d'elaboració o interès gastronòmic. Vam filmar la preparació completa amb una explicació guiada dels passos a seguir per fer-la accessible a més persones.

RESULTATS

Com ja hem dit, *Con Gusto: Guia d'alimentació per afectats d'ELA i receptes per a persones amb problemes de deglució* consta de quatre apartats: a) recomanacions dietètiques, b) modificació de la textura dels aliments, c) preparació d'un bon triturat, d) utilització del receptari. Aquest últim introdueix el receptari que inclou un total de 38 receptes que compleixen els criteris establerts inicialment: plats representatius de diferents regions de l'Estat, d'ela-

boració fàcil, amb aliments i utilatge econòmicament assequibles, gustosos i nutricionalment adequats. Agrupades de la següent manera: set receptes de primer plat, nou receptes de segon, deu receptes de plat únic complet i dotze receptes de postres. Els plats únics complets els vam desenvolupar pensant en aquells pacients a qui els costa acabar-se un àpat compost de primer plat, segon plat i postres. Majoritàriament, aquests casos es donen en pacients que per patologia tenen una afectació respiratòria o una afectació de la musculatura masticatòria que

Imatge 2. Exemple de menú d'un dia que compleix els requeriments nutricionals proposats per al pacient.



Els punts dels diferents colors reflecteixen de què són font les receptes:
groc = energia
lila = racions proteiques
verd = racions de fruita/verdura.

Imatge 3. Exemple de recepta de plat complet amb representació gràfica de la valoració nutricional



PREMIS 2019

Circ. Farm. 2020 vol. 79 núm. 1 ESPECIAL BEQUES I PREMIS / Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

origina fatiga en l'àpat i impedeix una alimentació correcta. D'aquesta manera, un plat únic complet fa més fàcil que els pacients més inapetents s'acabin els aliments més fàcilment (imatge 3). L'apartat de receptes de col·lacions, proposades per incrementar la ingesta calòrica en volums petits, vol captar l'interès de tots els pacients ja que els requeriments energètics augmentats apareixen des del principi de la malaltia.

Totes les receptes publicades inclouen la valoració nutricional de forma il·lustrativa i divulgativa tal com hem explicat en l'apartat de material i mètodes.

La publicació de la Guia es va fer el dia 21 de juny de 2017, coincidint amb el dia mundial de l'ELA, al web de la Fundación Luzón. És de [consulta i descàrrega gratuïta](#), per fer-la accessible a més persones i aconseguir una divulgació extensiva.

La difusió s'ha fet mitjançant les consultes de neurologia i dietètica de la Unitat Funcional de Motoneurona de l'Hospital Universitari de Bellvitge, les associacions de malalts de totes les regions d'Espanya se n'han fet ressò i moltes han inserit un accés directe a la seva pàgina web. Aquesta guia també ha interes-

sat altres professionals que tracten la malaltia i que per problemes d'organització dels centres no poden comptar amb un especialista en nutrició i dietètica. Ha estat citada com a primera font d'informació a la "Guía de soporte nutricional en el paciente con enfermedad neurológica", avalat per SENPE i publicat per Persan Pharma. La guia ha despertat l'interès perquè facilita l'abordatge d'altres patologies que cursen amb disfàgia. Des de gener del 2019 hi ha un accés directe a la descàrrega a *Con Gusto* en l'apartat [d'enllaços d'interès](#) al web de Portalfarma i la infografia de difusió en la nova iniciativa impulsada pel Consejo: "La ELA, una realidad ignorada".

CONCLUSIONS

Tenir una guia d'alimentació específica de la malaltia de motoneurona i centrada en disfàgia és de gran interès, no només per a l'abordatge de la malaltia de motoneurona sinó per altres patologies que cursen amb disfàgia com són l'ictus, el Parkinson, l'Alzheimer, o senzillament l'envelliment, totes altament prevalents en la nostra societat. Aquesta guia contribueix millorar la qualitat assistencial dels professionals de la salut i la qualitat de vida dels malalts.

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system [Internet]. Vol. 15, The Lancet Neurology. Elsevier Ltd; 2016. p. 1182-94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30199-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30199-5)
2. Hillel AD, Miller R. Bulbar amyotrophic lateral sclerosis: patterns of progression and clinical management. Head Neck [Internet]. 1989 [cited 2017 Apr 28];11(1):51-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2921111>
3. A van Es M, Hardiman O, Chiò A, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet [Internet]. 2017;390:2084-98. Available from: <http://www.hlisd.org/AtozBrowse.aspx?browsetype=library>
4. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. Amyotroph Lateral Scler. 2007;8(4):195-213.
5. Galvin M, Ryan P, Maguire S, Heverin M, Madden C, Vajda A, et al. The path to specialist multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study of consultations, interventions and costs. PLoS One. 2017;12(6).
6. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swinger R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2012;10(5-6):310-23.
7. Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. Nutr Clin Pract. 2013 Jun;28(3):392-9.
8. Dupuis L, Pradat P-F, Ludolph AC, Loeffler J-P. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2011 Jan 1;10(1):75-82.
9. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier a., et al. Hypermetabolism in ALS patients: An early and persistent phenomenon. J Neurol. 2009;256(8):1236-42.
10. Köhnlein P, Gdynia H-J, Sperfeld A-D, Lindner-Pfleghar B, Ludolph AC, Prossiegel M, et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Nat Clin Pract Neurol. 2008;4(7):366-74.
11. Andrenelli E, Galli FL, Gesuita R, Skrami E, Logullo FO, Provinciali L, et al. Swallowing impairments in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Myotonic Dystrophy type 1: Looking for the portrait of dysphagic patient in neuromuscular diseases. NeuroRehabilitation. 2018;42(1):93-102.
12. de Luis DA, Aller R, Izaola O. Menú de textura modificada y su utilidad en pacientes con situaciones de riesgo nutricional. Nutr Hosp. 2014;29(4):751-9.

CAPÍTOL III-annex:

Guies “Con Gusto” i panell de valoració sensorial.

Guia "Con Gusto". Primera publicació



GUÍA DE ALIMENTACIÓN PARA AFECTADOS DE ELA Y RECETAS PARA PERSONAS CON DIFICULTADES EN LA DEGLUCIÓN



Descàrrega completa disponible aquí:



Guia "Con Gusto". Segona publicació

con
Gusto

Comer y beber Con Gusto:
UNA GUÍA PARA PACIENTES
AFECTADOS DE ELA
Y DIFICULTADES DE DEGLUCIÓN



 **Bellvitge**
Hospital Universitari
INSERMAT Català
de la Salut


FUNDACIÓN
LUZÓN
UNIDOS CONTRA LA ELA


alicia
ALIMENTACIÓN
LÍQUIDA


IBEROSTAR
FOUNDATION

 **UNIVERSITAT DE
BARCELONA**
 **Campus
de l'Alimentació**
Universitat de Barcelona

Descàrrega completa disponible aquí:



Panell de valoració sensorial

INTRODUCCIÓ

L'avaluació sensorial es defineix com "la disciplina científica que engloba tots els mètodes per evocar, mesurar, analitzar i interpretar les respostes a les propietats dels aliments i materials, tal com les perceben els cinc sentits: gust, olfacte, tacte, vista i oïda" (88).

Les metodologies d'anàlisi sensorial es divideixen en 2 grans grups, les analítiques i les afectives. En aquestes últimes es treballa amb consumidors o usuaris finals i es seleccionen en funció de l'objectiu, consumidors habituals o no habituals, o bé per alguna característica demogràfica concreta (89). En el nostre cas, la població d'estudi eren pacients amb MND que tinguessin capacitat d'alimentar-se via oral, independentment del grau de disfàgia.

A les proves afectives sensorials també s'obté informació objectiva ja que els resultats es poden recollir mitjançant qüestionaris dissenyats específicament per tal de poder després fer una anàlisi estadística. Poden evidenciar les propietats del producte d'estudi (en el nostre cas preparacions alimentàries de textura modificada) que necessiten ser canviades o reajustades per tal que el producte tingui una millor acceptació (89).

En la nostra pràctica clínica ens trobàvem que molts pacients no realitzaven les modificacions de la textura dels aliments o de la viscositat dels líquids perquè les poques experiències que havien tingut no havien estat agradables. La majoria referien no tenir idees ni coneixements de com fer una modificació de textura adequada amb preparacions aptes per cobrir els seus requeriments nutricionals, no disposaven d'un receptari d'on treure idees. Aquest fet es reforça a la literatura recent. El grup d'Smith et al. 2022 (90) amb la seva revisió bibliogràfica conclouen que calen estratègies per proporcionar àpats més agradables a les persones que requereixen aliments de textura modificada.

Així doncs, l'objectiu d'aquest treball va ser empoderar el pacient i donar-li l'oportunitat de formular una valoració i opinió sobre un producte pensat per a ell. Escoltar el pacient permet aproximar-se a les seves necessitats i per tant fer que millori la seva qualitat de vida.

OBJECTIUS

- Realitzar un panell de valoració organolèptica d'una selecció de preparacions amb pacients que es visitin a la Unitat Funcional de Motoneurona de l'Hospital Universitari de Bellvitge.
- Conèixer l'opinió i la percepció del pacient amb MND davant d'una selecció d'elaboracions publicades al receptari de la guia d'alimentació "Con Gusto".
- Obtenir suggeriments de millora per part del pacient amb MND per poder fer una segona part de la guia d'alimentació "Con Gusto" més centrada en les necessitats del pacient.

MATERIAL I MÈTODES

1. Selecció de receptes

Es va fer una selecció de 4 receptes que es van considerar d'interès per la textura i el contingut nutricional. Totes elles formaven part del primer receptari publicat a la guia "Con Gusto" i per tant eren totes preparacions en textura única: puré espès, nivell 4 escala IDDSI. Un cop seleccionades, es va replicar la mateixa recepta en textura 4 (puré espès) i en una nova textura de fàcil deglució no triturada, seguint els descriptors de textura de l'escala IDDSI, nivell 5 (picada i humida) o 6 (textura suau i mida mossegada). La selecció va ser 2 receptes de primer plat (pasta a la bolonyesa i paella) i 2 de segon plat (marmitako de tonyina i galtes de vedella). L'equip tècnic va treballar per obtenir la mateixa recepta en 2 textures diferents: la ja existent de puré espès de textura única, i la nova textura de fàcil deglució. (Imatges 1 i 2).

Imatge 1: exemple de preparacions alimentàries en diferents textures.



Marmitako, IDDSI nivell 4

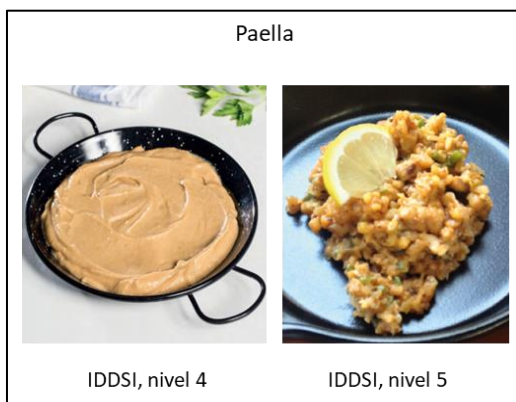


Marmitako, IDDSI nivell 5



Paella, IDDSI nivell 5

Imatge 2: preparacions alimentàries, descriptors IDDSI, nivell 4-5-6



IDDSI, nivell 4



IDDSI, nivell 5



IDDSI, nivell 4



IDDSI, nivell 5



IDDSI, nivell 4



IDDSI, nivell 6



IDDSI, nivell 4



IDDSI, nivell 6

2. Elaboració de preparacions alimentàries

Posteriorment es va procedir a l'elaboració de totes les mostres necessàries per a la realització del panell sensorial. Es va fer en dues úniques sessions d'elaboració i es va seguir el mateix procediment: es van preparar tots els plats, es van envasar en volums petits i es van cuinar al buit per tal de reduir al màxim la càrrega microbiana. Immediatament, acabada la cocció, totes les mostres van ser refredades en abatedor de temperatura i congelades per al correcte transport i conservació de la cadena de fred. Les mostres van ser enviades a l'Hospital Universitari de Bellvitge on es va fer la recepció i emmagatzemament en un congelador d'aliments (Imatge 3). Allà es van mantenir fins a la realització del panell sensorial (que es va dur a terme en diferents dies). El mateix dia de la prova, primerament es descongelaven les mostres a la nevera i després es regeneraven en microones fins a temperatura adequada. Les mostres eren servides en recipients aptes per al tast (barquetes i culleretes d'un sol ús). (Imatge 4).

Imatge 3: mostres de les preparacions alimentàries congelades.



Imatge 4: mostres de les preparacions alimentàries servides



3. Panell de valoració sensorial

Es va dur a terme el panell de valoració sensorial tots els dimarts a la tarda amb activitat assistencial programada a la Unitat Funcional de Motoneurona (UFMN) de l'Hospital Universitari de Bellvitge en el període del 5 de març al 9 de juliol de 2019.

A la sala d'espera de l'UFMN, aprofitant les visites de seguiment, s'oferia als pacients que podien fer alimentació via oral de manera segura, si volien participar en el panell de valoració sensorial. Aquells que acceptaven, després de signar el consentiment informat, feien el tast de quatre preparacions alimentàries diferents. Eren dues receptes elaborades en dues textures diferents, sempre la textura de puré espès (IDDSI 4) i una de textura modificada no homogènia (IDDSI 5 o 6). Les preparacions sempre eren un primer i un segon plat, i les combinacions possibles que tastaven els pacients eren: paella en textura 4 i 5 + galtes de vedella en textura 4 i 6 o bé, pasta bolonyesa en textura 4 i 6 + marmitako de tonyina en textura 4 i 5.

L'espai físic on es realitzava el tast era una de les consultes de la unitat, reservada amb aquesta finalitat. Els participants entraven i s'asseien davant de la taula on hi havia les 4 mostres de les preparacions en diferents textures. A més, disposaven d'una imatge del plat complet i la recepta detallada per poder tenir més informació del plat. També, la llista d'ingredients minimitzava els riscos d'al·lèrgia (imatges 5 i 6).

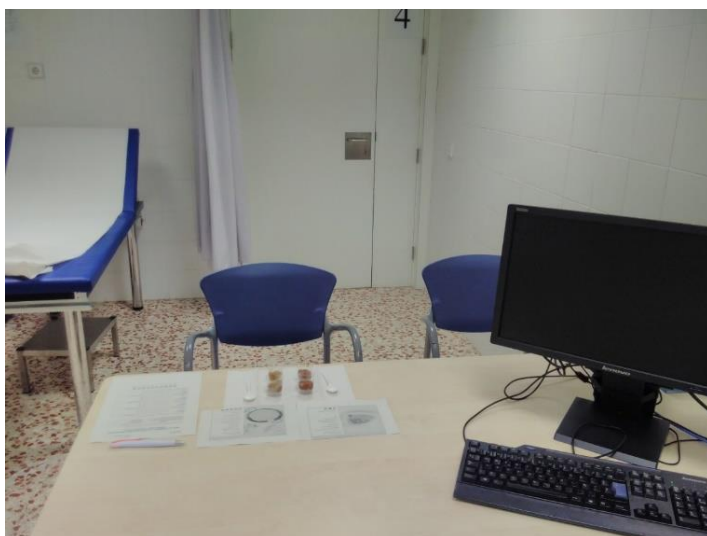
4. Recollida de dades

Els pacients havien de tastar cada preparació i omplir el qüestionari de valoració sensorial (imatge 7). El qüestionari va ser elaborat específicament per a aquest panell per part d'un grup d'experts especialitzat en .

El qüestionari constava d'una primera part amb recollida de dades sociodemogràfiques i de clínica de disfàgia del pacient. I una segona part amb 4 apartats per puntuar les 4 preparacions. El pacient havia de valorar de l'1 al 10 el sabor, la textura i la percepció global de la

preparació. Al peu del qüestionari hi havia una representació gràfica de cares per ajudar a definir les percepcions. A més a més, hi havia un espai on recollir altres observacions. Aquells pacients que ho desitjaven feien aportacions de millora. Si el pacient no podia sostenir el bolígraf, la persona acompanyant traduïa al full les valoracions que el pacient verbalitzava.

Imatge 5: consulta on es realitzava el panell de valoració sensorial



Imatge 6: visió des del lloc on es situava el pacient



Imatge 7: qüestionari de valoració sensorial

ID paciente: Sexo: F / M	Fecha: Fecha nacimiento:
-----------------------------	-----------------------------

ANÁLISIS SENSORIAL DE PREPARACIONES CON TEXTURA MODIFICADA, "GUÍA CON GUSTO"

En su ingesta habitual, ¿qué textura tienen los alimentos que toma?

SÓLIDOS	LÍQUIDOS
Sin modificación de la textura	Líquidos claros
Trozos pequeños, blando, fácil masticación	Textura néctar
Se puede chafar con tenedor, lubricado	Textura miel
Triturado en una única textura	Textura pudín

Valore del 1 al 10 las siguientes muestras, marcando con un "X":

Muestra 1:											Observaciones
Sabor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Textura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Valoración global	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Muestra 2:											Observaciones
Sabor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Textura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Valoración global	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Muestra 3:											Observaciones
Sabor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Textura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Valoración global	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Muestra 4:											Observaciones
Sabor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Textura	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Valoración global	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	



12345678910

5. Anàlisi de dades

Les variables d'interès recollides per a l'anàlisi posterior van ser: gènere, edat, necessitat de modificació de la textura dels aliments sòlids (sense modificació, fàcil mastiació - tou i mida mossegada -, es pot aixafar - picat i humit -, triturat en única textura) i necessitat de modificació de la viscositat dels líquids (sense modificació, textura nèctar, mel o púding). Les puntuacions de sabor, textura i valoració global es van registrar per separat i posteriorment se'n va obtenir la puntuació mitjana per a l'anàlisi estadística.

Els resultats obtinguts del panell de valoració sensorial es van recollir en una base de dades elaborada amb full de càlcul Excel i posteriorment van ser analitzats amb el programa d'anàlisi estadística SPSS v.27. Es va realitzar una comparació de mitjanes entre el grup de pacients amb disfàgia i sense disfàgia (segons la variable recollida a l'inici de si requerien modificació de la textura dels sòlids o no).

RESULTATS

De tots els pacients visitats a la Unitat Funcional de Motoneurona en el període comprès entre el 5 de març i el 9 de juliol de 2019 hi va haver un total de 27 participants al panell de valoració sensorial. El 40,7% eren dones i el 59,3% eren homes amb una mitjana d'edat de $60,31 \pm 12,50$ anys (Taula 1). El 37% presentaven dificultats en la deglució de sòlids i requerien alimentació de textura modificada.

De les preparacions alimentàries avaluades, els que obtingueren millor puntuació global van ser: la galta de vedella (8,2/10) i el marmitako de tonyina (8,0/10), tots dos en textura puré espès (nivell 4 de l'escala IDDSI). També les seves versions en textura picada i humida (nivell 5 de l'escala IDDSI) i textura suau, mida mossegada (nivell 6 de l'escala IDDSI), van ser les següents millors puntuades (Taula 2). Les qualitats de gust i textura d'aquestes preparacions també obtingueren la millor puntuació en totes les versions.

La pasta bolonyesa i la paella obtingueren puntuacions globals baixes (6,3-6,6/10) en totes les seves versions, motivat per la textura (Taula 2). Contràriament al cas anterior, aquestes preparacions van obtenir unes puntuacions lleugerament millors en qualitat de textura a les versions nivell 5 i 6 que a la versió nivell 4. La puntuació global va seguir sent millor en la versió nivell 4 que a la resta. (Taula 2).

De manera global, els pacients van valorar pitjor les preparacions en textura nivell 5 o 6 respecte la de nivell 4 (textura única). (Taula 2).

Taula 1: característiques demogràfiques i clíniques dels pacients

Gènere, n (%)	Home	16 (59,3)
	Dona	11 (40,7)
Edat, anys	Mitjana ^a	60,31 ($\pm 12,74$)
	Mín-Max ^b	37,16-81,65
Modifica textura sòlids, n (%)	No	17 (63,0)
	Sí	10 (37,0)
Modifica textura líquids, n (%)	No	18 (66,7)
	Sí	5 (18,5)
	ns/nc	4 (14,8)
^a desviació estàndard		
^b edat mínima i màxima		

Taula 2: puntuacions mitjanes de cada ítem, per cada preparació alimentària

		N	Puntuació mitjana	Desv. estàndard
Paella, nivell 4	Gust	11	7,000	2,1448
	Textura	11	6,182	2,1826
	Global	11	6,364	2,0627
Paella, nivell 5	Gust	11	7,182	1,9909
	Textura	11	6,909	1,7581
	Global	11	6,636	1,8040
Galta vedella , nivell 4	Gust	12	8,250	1,6026
	Textura	12	8,500	1,1677
	Global	12	8,167	1,7495
Galta vedella, nivell 6	Gust	11	8,000	1,6733
	Textura	11	7,727	1,2721
	Global	11	7,727	1,6787
Marmitako, nivell 4	Gust	13	8,000	1,2247
	Textura	13	7,846	1,5730
	Global	13	8,000	1,0801
Marmitako, nivell 5	Gust	13	7,385	1,8046
	Textura	13	7,308	1,9315
	Global	13	7,154	1,6756
Pasta bolonyesa, nivell 4	Gust	12	7,083	1,4434
	Textura	12	5,917	2,3916
	Global	12	6,333	1,5570
Pasta bolonyesa, nivell 6	Gust	11	6,727	2,2401
	Textura	11	6,727	2,1950
	Global	11	6,545	1,9679

Els pacients que requerien modificació de la textura dels aliments sòlids era un total de 10, el 70% eren dones. L'edat mitjana era de $59,46 \pm 11,71$ anys (Taula 3).

Taula 3: Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients que modifiquin textura de sòlids

Gènere, n (%)	Home	3 (30,0)
	Dona	7 (70,0)
Edat, anys	Mitjana ^a	59,46 ($\pm 11,71$)
	Mín-Max ^b	42,97-76,01
^a desviació estàndard		
^b edat mínima i màxima		

Si s'estratifiquen les puntuacions segons si el pacient presentava disfàgia a sòlids, o no, s'obtingué que les preparacions millor puntuades eren de nou les galtes de vedella, amb una puntuació mitjana global de 9,0/10 per a la preparació nivell 4 i una puntuació mitjana global de 7,8/10 per a la preparació nivell 5 (Taula 4). Existeixen diferències significatives en la puntuació de l'ítem textura per a les galtes de vedella en textura 4. Els pacients amb disfàgia puntuaven amb un 9,5/10 la preparació mentre que els que no tenien disfàgia la puntuaven amb un 5/ 10. També s'observen diferències significatives en la valoració del marmitako nivell 5, on la preparació suspèn en els tres ítems (sabor, textura i valoració global) només en el grup de pacients amb disfàgia. Segons les observacions aportades per 2 pacients, deixa restes a la boca que són difícils d'eliminar. Aquestes diferències entre grups no s'observen quan el marmitako està preparat en textura única (nivell 4).

Les preparacions de pasta i paella segueixen tenint puntuacions baixes a tots els ítems, però el més interessant a destacar és que hi ha una diferència significativa entre els subgrups de pacients en la puntuació de l'ítem "sabor" a la paella, en textura 4. El subgrup amb disfàgia puntuava amb un 9,5/10 respecte la puntuació de 4,69/10 atorgada pel grup que no té disfàgia. L'ítem "textura" tant per la

preparació en textura 4 com 5, obté una puntuació al voltant de 6/10, i en algunes observacions de pacients es recollia que quedava massa resseca i s'adheria a l'hora de formar el bol alimentari. Pel què fa a la preparació pasta a la bolonyesa, la puntuació és pitjor, l'ítem textura, tant en els nivells 4 com 6 suspèn en el subgrup de pacients amb disfàgia mentre que no ho fa en el subgrup de pacients sense disfàgia. Les diferències no són estadísticament significatives.

Taula 4: Puntuació mitjana de les preparacions estratificat per la variable "modificació de textura dels sòlids".

		Modifica sòlids	N	Puntuaci ó mitjana	p valor
Paella, nivell 4	sabor	No	8	4,69	
		Si	3	9,50	
		Total	11		0,028
	textura	No	8	5,75	
		Si	3	6,67	
		Total	11		0,678
	global	No	8	5,63	
		Si	3	7,00	
		Total	11		0,534
Paella, nivell 5	sabor	No	8	5,13	
		Si	3	8,33	
		Total	11		0,142
	textura	No	8	5,94	
		Si	3	6,17	
		Total	11		0,916
	global	No	8	5,25	
		Si	3	8,00	
		Total	11		0,214
Galta de vedella, nivell 4	sabor	No	8	5,25	
		Si	4	9,00	
		Total	12		0,080
	textura	No	8	5,00	
		Si	4	9,50	
		Total	12		0,036
	global	No	8	5,25	
		Si	4	9,00	
		Total	12		0,081

(continua pàgina següent)

Continuació Taula 4:

		Modifica sòlids	N	Puntuació mitjana	p valor
Galta de vedella, nivell 6	sabor	No	8	5,25	
		Si	3	8,00	
		Total	11		0,211
	textura	No	8	6,38	
		Si	3	5,00	
		Total	11		0,531
	global	No	8	5,31	
		Si	3	7,83	
		Total	11		0,256
Marmitako, nivell 4	sabor	No	9	8,11	
		Si	4	4,50	
		Total	13		0,111
	textura	No	9	7,67	
		Si	4	5,50	
		Total	13		0,340
	global	No	9	7,89	
		Si	4	5,00	
		Total	13		0,199
Marmitako, nivell 5	sabor	No	9	8,50	
		Si	4	3,63	
		Total	13		0,034
	textura	No	9	8,33	
		Si	4	4,00	
		Total	13		0,056
	global	No	9	8,56	
		Si	4	3,50	
		Total	13		0,022
Pasta bolonyesa, nivell 4	sabor	No	9	7,06	
		Si	3	4,83	
		Total	12		0,341
	textura	No	9	7,33	
		Si	3	4,00	
		Total	12		0,157
	global	No	9	7,11	
		Si	3	4,67	
		Total	12		0,293
Pasta bolonyesa, nivell 6	sabor	No	9	5,94	
		Si	2	6,25	
		Total	11		0,905
	textura	No	9	6,39	
		Si	2	4,25	
		Total	11		0,406
	global	No	9	6,17	
		Si	2	5,25	
		Total	11		0,721

El panell de valoració organolèptica va tenir molt bona rebuda entre els afectats. Primerament, el fet que se'ls demanés la seva opinió va ser important per a ells, i en segon lloc, el fet de poder tastar receptes gustoses elaborades amb textura modificada va ser valorat molt positivament. Una de les propostes de millora més repetides va ser la petició d'un servei a domicili amb preparacions de textura modificada ja elaborades, a punt per menjar.

El fet de realitzar el panell durant les visites de seguiment, aportava una informació rellevant de quina era la textura més adequada per al pacient en aquell moment.

Es van tenir en compte els suggeriments i les valoracions dels pacients, i es van modificar les preparacions de la recepta “pasta a la bolonyesa”, “paella” i “marmitako” per fer-les més adequades de cara a la publicació de la segona part de la guia “Con Gusto”.

CONCLUSIONS:

Un panell de valoració sensorial amb persones amb MND permet veure *in situ* símptomes de disfàgia que potser amb l'exploració clínica haurien passat desapercebuts.

La realització d'un panell de valoració sensorial permet avaluar si les textures proposades, que compleixen de forma teòrica els descriptors IDDSI, podien ser adequades per als pacients amb MND i disfàgia.

És important tenir en compte l'opinió dels pacients a l'hora de dissenyar un projecte de recerca ja que permet ajustar els resultats a les necessitats reals del pacient. En el nostre cas va servir per millorar les receptes valorades.

VI. Discussió global dels resultats obtinguts

1. L'ús de la videofluoroscòpia a l'MND, val la pena l'esforç?

Un bon diagnòstic de la disfàgia a l'MND és essencial per a un correcte tractament d'aquesta. L'evolució de l'MND cursa amb alteracions de la deglució que porten associat un impacte nutricional i el risc de desenvolupar complicacions respiratòries. Com s'ha descrit prèviament, els pacients amb MND infravaloren els problemes de deglució a causa de la seva adaptació al deteriorament progressiu de la funció bulbar (91). Això significa que moltes vegades la disfàgia s'infradiagnostica i es tracta de manera insuficient. El grup d'Ekberg et al. (92) va dur a terme un estudi multicèntric a diferents països europeus (Espanya entre ells), en pacients amb símptomes de disfàgia orofaríngia de qualsevol etiologia (n=360). Els resultats que van obtenir van ser que el 40% dels pacients no tenien un diagnòstic de disfàgia malgrat tenir símptomes clars de disfàgia. Un 36% sí que tenia diagnòstic de disfàgia, però només el 32% rebia suport per part d'un professional sanitari. Aquestes dades, juntament amb la nostra pràctica clínica ens porten a dir que la disfàgia està infradiagnosticada.

Les proves de cribratge de la disfàgia s'han de combinar amb altres eines per fer una correcta avaluació de la deglució i obtenir un bon diagnòstic de disfàgia, això també ha de ser així en pacients amb MND (93). Al primer treball es publica que l'apartat de freqüència de símptomes revisat del qüestionari SwaIQoL (FS – 13 ítems) dona una idea fiable dels pacients que realment no tenen disfàgia. Per als pacients que sí que podrien tenir disfàgia, cal fer una avaluació de la deglució més exhaustiva, que inclogui una avaluació clínica i una tècnica instrumental com la videofluoroscòpia per a més informació (94). La VFS ens dona informació que no podem obtenir amb cap altra tècnica ni cribratge i ens permet diagnosticar la disfàgia amb més precisió. És d'especial interès en una malaltia on la disfàgia condiciona tan clarament la supervivència, ja que contribueix a un estat de malnutrició i/o a un empitjorament de la funció respiratòria

(95). En el segon treball publicat, amb una cohort de 292 pacients amb MND s'ha demostrat que existeixen diferències estadísticament significatives en la supervivència dels pacients amb i sense disfàgia, sent pitjor en les pacients amb disfàgia.

Per la pràctica clínica sabem que fer una videofluoroscòpia pot aportar informació rellevant a l'hora d'indicar una gastrostomia. El grup de Lee et al. (96) proposa una modificació del protocol estàndard per a la valoració de la videofluoroscòpia (la Videofluoroscopic Dysphagia Scale -VDS, 14 ítems) i la redueix a 9 ítems (mVDS) amb una puntuació total de 100 punts. Proposa que una puntuació de l'mVDS ≥ 69.5 podria indicar una contraindicació per a la ingesta oral; i que una puntuació de l'mVDS ≥ 87 està associada a una incidència més gran de pneumònia broncoaspirativa. Aquestes dades objectives podrien acompanyar a la presa de decisions per a la col·locació de la gastrostomia a l'MND, on la progressió de la disfàgia està minimitzada per part del pacient i moltes vegades és difícil objectivar la disfàgia només amb un maneig clínic. Una prova d'imatge com la videofluoroscòpia permet veure signes de disfàgia que el pacient no percep o no manifesta com a símptomes.

La freqüència de realització d'aquesta prova és un altre motiu de poc consens. El grup d'Higo et al. (66) proposa una periodicitat de 6 mesos durant el primer any d'evolució de la malaltia i posteriorment, una periodicitat anual, però segurament s'hauria de personalitzar en funció de la valoració clínica i fins i tot, potser, dels canvis detectats a l'escala d'avaluació clínica ALS-SS.

2. Sensibilitat i especificitat dels qüestionaris i escales de valoració de la disfàgia en l'MND. L'ALS-SS, l'EAT-10 i la FOIS són útils a l'MND?

Prenent la VFS com a mètode de referència per al diagnòstic de la disfàgia, s'han analitzat en el primer treball algunes escales i qüestionaris de cribratge de disfàgia. L'ALS-SS i el qüestionari EAT-10 han estat seleccionats com les eines per avaluar la disfàgia a la literatura més recent sobre disfunció bulbar en pacients amb ELA (97).

Segons els nostres resultats, l'ALS-SS té el millor índex de Youden de tots els qüestionaris i escales estudiats. L'escala FOIS va mostrar una sensibilitat molt baixa, cosa que suggereix que el tipus d'estratificació podria significar que és més adequada per avaluar el grau en què els pacients modifiquen la textura dels aliments i detectar la diferència amb el grau de modificació de textura recomanat pel professional sanitari, més que per valorar el grau de disfàgia del pacient des d'un punt de vista clínic. Aquesta dicotomia per a l'escala FOIS ja va ser suggerida per Belafsky et al. (53).

Plowman et al. van publicar alguns valors de tall de l'EAT-10 per discriminar entre la presència de penetracions i aspiracions, suggerint que una puntuació de l'EAT-10 >3 indica penetracions i una puntuació de l'EAT-10 >8 indica la presència d'aspiracions amb més precisió (73). Tot i això, la utilitat diagnòstica de l'EAT-10 (que inicialment es planteja com a qüestionari de cribratge) ja va ser qüestionada en un treball publicat anteriorment (98), en què s'assenyalava que aquest qüestionari presenta una sèrie de debilitats estructurals que comprometen la seva consistència i validesa. Hi ha certa redundància en els ítems i hi ha alguns dubtes respecte a la seva validació transcultural. D'altra banda, Rofes et al. (99) suggereixen modificar els punts de tall, argumentant que canviar la puntuació ≥ 3 a ≥ 2 a l'EAT-10 augmenta la seva sensibilitat sense modificar-ne l'especificitat. A més a més, el mateix estudi suggereix que una puntuació ≥ 2 pot indicar una alteració de la

seguretat i una puntuació ≥ 4 una alteració de l'eficàcia. Amb els resultats de puntuació obtinguts al qüestionari EAT-10 al primer estudi objecte d'aquesta tesi no es va poder definir un punt de tall per diferenciar entre penetracions i aspiracions, i tampoc es va poder confirmar que un punt de tall d'EAT-10 ≥ 2 sigui vàlid a la nostra mostra amb pacients amb MND.

Cal seguir investigant per desenvolupar una eina específica que faciliti el cribratge de la DO a l'MND de forma més sensible i específica que les existents per a altres patologies (100)(101). El 2015, Wada et al. (102) van publicar la "Neuromuscular disease Swallowing Status Scale" (NdSSS) per cobrir aquest buit i disposar d'un qüestionari de disfàgia específic per a la malaltia neuromuscular, però ha demostrat ser més útil per estratificar la disfàgia que no pas com a qüestionari de cribratge.

En el moment de publicació del primer estudi no hi havia cap qüestionari per al cribratge de la disfàgia a l'MND, però el 2022 un grup d'investigadors italià va publicar els resultats d'un estudi que valida l'adaptació del qüestionari DYMUS (disfàgia en pacients amb Esclerosi Múltiple) en una cohort de pacients amb MND d'Itàlia, sota el nom DYALS (103), demostrant que pot ser un qüestionari vàlid per al cribratge de la disfàgia a l'MND.

3. El qüestionari de qualitat de vida en disfàgia (SwalQoL) quina sensibilitat i especificitat pot tenir per a la valoració de la disfàgia a l'MND?

El qüestionari de qualitat de vida en pacients amb disfàgia (SwalQoL) té 44 ítems, distribuït en 11 apartats. No està validat en pacients amb MND, i va ser del nostre interès estudiar-lo en una cohort de pacients amb MND per si podia ser d'utilitat en la determinació de la disfàgia. La puntuació global total (SwalQoL TS) va donar resultats semblants de sensibilitat i especificitat a la puntuació de l'apartat de freqüència de símptomes (SwalQoL FS) de 14 ítems i a la variable SwalQoL FS revisat de 13 ítems creada en aquest estudi. El SwalQoL FS revisat, de 13 ítems, va demostrar ser un bon resum del SwalQoL TS per a la valoració clínica de la disfàgia en pacients amb MND.

En aquest treball es va recollir que emplenar els 44 ítems del qüestionari SwalQoL suposa un repte per als pacients, al nostre estudi vam tenir un 25% d'incompliment causat per la seva extensió (es requerien un mínim de 15 minuts per contestar-ho tot) i per la labilitat emocional que condicionava el qüestionari (respondre afirmativament a moltes de les preguntes sobre dificultats de la deglució suposa acceptar un problema de deglució i això implica acceptar la progressió de la malaltia). La reducció del qüestionari SwalQoL al SwalQoL FS revisat, amb 13 ítems, podia consumir menys temps i resultar menys angoixant emocionalment per als pacients, alhora que produïa resultats molt similars als obtinguts amb la puntuació total en termes de sensibilitat, i resultats molt millors en termes d'especificitat.

L'ítem eliminat de l'apartat freqüència de símptomes (14 ítems), per a l'obtenció del SwalQoL FS revisat (13 ítems), és l'ítem “me ahogo cuando como” de l'única traducció espanyola publicada i validada del qüestionari SwalQoL (104). El terme “ahogo” és la traducció que han realitzat els autors espanyols del terme “gagging” de la versió original anglesa del qüestionari. Des del punt de vista clínic,

considero que es un terme que hauria de ser revisat ja que no és una traducció fidedigne. El “gagging” o reflex de “gag” s’hauria de traduir com un “reflex de nàusea” que té la finalitat de protegir la via aèria per evitar un ennuegament. A més a més de considerar-se una traducció errònia, es considera que traduït com a “ahogo” pot induir a un error d'interpretació quan el qüestionari és autoadministrat per pacients amb MND. La malaltia cursa amb compromís respiratori, i la traducció actual “ahogo” es pot entendre com a “falta d'aire” i no com a “ennuegament”, que és el que pretén detectar el qüestionari en la seva versió anglesa. Caldria validar una nova traducció del qüestionari SwalQoL abans de fer-lo servir en poblacions amb MND de parla espanyola. En aquesta tesi s’ha preparat una traducció al castellà a partir del qüestionari original facilitat pels autors, però no ha estat validada. A més d'incorporar una traducció més ajustada de l'ítem “gagging”, es proposa l'ús d'adverbis de freqüència de símptomes per a una millor objectivació dels símptomes de disfàgia. (Annex 6).

Com a resultats del nostre primer treball es proposa utilitzar el SwalQoL FS revisat de 13 ítems com a eina per detectar els pacients amb MND que realment no tenen disfàgia. Aquesta eina requereix una validació amb una cohort de pacients més gran que la que va ser objecte d'estudi.

Tal i com han assenyalat els autors del qüestionari SwalQoL, seria interessant per a la pràctica clínica disposar d'una única puntuació global, tot i que aquesta presenta limitacions (105). En el nostre estudi es proposa obtenir una puntuació únicament per a l'apartat de freqüència de símptomes revisat (*SwalQoL FS revisat*) i se suggereix un punt de tall per a la determinació de disfàgia o no disfàgia. Els pacients amb una puntuació ≥ 52 a la SwalQoL FS revisat serien pacients sense disfàgia, amb una seguretat del 100%. Els pacients amb una puntuació < 52 al *SwalQoL FS revisat* serien pacients amb símptomes de disfàgia i haurien de ser estudiats per confirmar o descartar el diagnòstic de disfàgia.

S'ha demostrat que una simptomatologia més gran de disfàgia influeix negativament en la qualitat de vida del pacient, la qual cosa comporta un pitjor estat de salut i un augment de la por i l'ansietat entorn de l'alimentació. Això implica una pèrdua de la gana i del plaer de menjar, a més d'una pèrdua de l'aspecte social del menjar (92). Es van analitzar altres apartats del SwalQoL per determinar l'impacte de la disfàgia en la qualitat de vida dels pacients amb MND i les nostres troballes estan d'acord amb estudis previs (92)(106). La durada del menjar, la comunicació i la por són els dominis de la qualitat de vida més afectats a la nostra mostra, mentre que la càrrega, el funcionament social i el desig de menjar són els menys impactats, tal com descriuen Tabor et al. (106). Contràriament al què es descriu a la literatura, en el nostre estudi no es van trobar diferències estadísticament significatives en la pèrdua de gana en pacients amb disfàgia o sense, això podria explicar-se per la disminució de l'estat d'ànim secundari a l'MND.

L'apartat de fatiga no va mostrar diferències estadísticament significatives entre els dos grups de pacients (amb disfàgia i sense alteracions de la deglució), coincidint amb la publicació de París et al. (107) en una cohort de 30 pacients, però contràriament a Tabor et al. (106) que van mostrar diferències estadísticament significatives en termes de fatiga en una mostra de 81 pacients amb MND. Caldria esperar que no hi hagués diferències significatives entre tots dos grups, ja que l'MND cursa amb debilitat muscular generalitzada. Això podria generar una percepció de fatiga amb les ingestes, condicionada també per la dificultat d'alimentar-se de forma autònoma per la debilitat a les extremitats superiors, i no només pel fet de presentar disfàgia.

4. La prevalença de la disfàgia a l'MND i altres característiques clíniques, és representativa la nostra mostra?

En el primer treball, amb una mostra de 45 pacients en diferents estats evolutius de l'MND, es va descriure una prevalença de disfàgia del 82,2%, percentatge proper al reportat a la literatura, segons la qual el 80% dels pacients amb MND tindran disfàgia durant l'evolució de la malaltia (39), independentment de la forma d'inici de la malaltia (espinal o bulbar). També es va veure que el 10,8% dels pacients amb signes de disfàgia (visualitzats mitjançant VFS) no anomenaven símptomes bulbars ni de disfàgia a l'exploració clínica.

Aquests resultats coincideixen amb Higo et al. (66), els quals van obtenir que el 29,2% dels 72 pacients estudiats no feia “cap modificació de textura dels aliments” (puntuació 9-10 a l'ALS-SS). Amb la determinació instrumental de la disfàgia (VFS), van observar que alguns pacients presentaven alteracions de la deglució. D'aquest subgrup de pacients (n=21), les funcions més afectades van ser: un alentiment del transport del bol alimentari des de la cavitat oral fins a la faringe (52,4%), una disminució de la contracció faringia (38,1%) i una acumulació de residu en fosses piriformes (52,4%). Els resultats numèrics no són comparables amb la nostra mostra ja que la presentació de resultats va ser inversa a la de Higo et al. Ells descriuen, del subgrup que no anomena dificultats per a la deglució (segons l'escala ALS-SS), quants presenten alteracions mitjançant la tècnica d'imatge radiològica. En el nostre cas descrivim, del subgrup que presentaven alteracions a la VFS, quants havien anomenat alteracions en la valoració clínica (puntuació ALS-SS).

En el segon treball, amb una cohort més àmplia s'han trobat resultats similars quant a les característiques clíniques i demogràfiques descrites a la literatura (3)(5)(8)(51). El fenotip més prevalent d'MND és l'ELA clàssica amb afectació espinal (47,15%) seguit dels fenotips bulbars (ELA bulbar clàssica i PBP), i finalment,

les formes més esporàdiques com els fenotips flail arm i flail leg. La forma menys prevalent és la respiratòria (3,4%), davant de l'1,1% descrit per Chiò et al. (3). Pel que fa a l'edat i el sexe, sense estratificar per fenotip, l'edat mitjana al diagnòstic de la malaltia va ser de 63,81 ($\pm 12,54$) anys, amb una prevalença lleugerament superior en homes (54,18%) que dones (45,82%), cosa que es tradueix en una taxa de supervivència inferior en els homes de més edat.

En aquest treball no es van fer exploracions instrumentals de la disfàgia i només es va considerar l'exploració clínica (la simptomatologia de disfàgia anomenada pel pacient). En el moment del diagnòstic, el 58,63% dels pacients no presentaven disfàgia. Del 41,37% amb símptomes de disfàgia, el 18,88% tenien dificultats amb aliments líquids, el 5,62% dificultats amb aliments sòlids i el 16,87% tenia problemes de deglució amb aliments sòlids i líquids.

5. El tractament amb riluzol en diferents formes farmacèutiques està condicionat per la disfàgia del pacient?

No s'ha trobat cap publicació prèvia que tingui per objectiu descriure les diferències clíniques i demogràfiques entre els pacients tractats amb riluzol en comprimits o suspensió oral. El nostre treball recull l'ús del riluzol en el moment diagnòstic de la malaltia. Amb una mostra de 517 pacients, el 54,55% van ser tractats amb riluzol en comprimits i el 45,45% restant amb suspensió oral. Estratificant per fenotips, les diferències més evidents són al grup de pacients amb un fenotip d'inici bulbar, on predomina el tractament amb formulació líquida. En el cas dels pacients amb ELA clàssica bulbar, un 30,34% dels casos es va iniciar el riluzol en suspensió oral mentre que en el 13,98% dels casos, l'inici va ser en comprimits. En els pacients amb PBP, un 9,83% van ser tractats d'inici amb suspensió oral mentre que només l'1,08% va prendre d'entrada comprimits .

El grup d'Onesti et al (91) en el seu estudi retrospectiu sobre la disfàgia a l'ELA recull l'ús (o no) de riluzol a l'inici i al final del seu estudi, així com les diferències de formulació segons els pacients tinguin disfàgia o no. En una mostra de 145 pacients, el 62,1% dels pacients va mantenir el tractament amb riluzol en finalitzar l'estudi. Dels 80 participants que presentaven disfàgia en acabar l'estudi, el 63,75% el prenien en comprimits i l'11,25% en suspensió oral. El 25% restant el prenien en comprimits triturats (via oral o per gastrostomia). En canvi, a la nostra mostra (n=517 pacients) es recull l'ús de riluzol només al diagnòstic de la malaltia i es va observar que el 54,55% van ser tractats amb riluzol en comprimits i el 45,45% restant amb suspensió oral. Es va poder recollir informació de 498 pacients sobre si presentaven disfàgia o no en el moment del diagnòstic i es va observar que un 41,4% dels pacients sí que presentava disfàgia. El 76,5% dels pacients amb disfàgia prenien riluzol en suspensió oral des del començament del tractament, el 23,5% restant, prenien riluzol en comprimits.

La progressió de la malaltia, l'aparició de disfàgia i/o la necessitat de col·locació d'una sonda d'alimentació són situacions que justifiquen la necessitat de canviar la forma farmacèutica del riluzol, de comprimits a suspensió oral. Observant aquests canvis, trobem que el 13,54% dels pacients que van començar el tractament de riluzol en comprimits van haver de canviar a una formulació de riluzol en suspensió oral en algun moment segons el nostre registre.

Els motius dels canvis de medicació no es van recollir per a l'estudi, però algunes possibles causes que s'han recollit amb la pràctica clínica són: 1) pacients que no tenen afectació bulbar, però presenten pèrdua de força a les extremitats superiors que dificulta la manipulació del flascó de suspensió oral. El tap de seguretat podria ser un problema perquè els pacients el manipulessin, en els casos sense disfàgia, seria possible canviar a comprimits; 2) pacients sense disfàgia però que refereixen cert efecte anestèsic a la cavitat oral amb la suspensió, tal com es descriu a la fitxa tècnica del medicament. A la nostra població d'estudi, van ser mínims els casos de pacients amb disfàgia que van sol·licitar el canvi de suspensió a comprimits (4,45%), cosa que potser s'expliqui per situacions específiques de persones que tenen aversió greu a les formulacions líquides dels fàrmacs. Belissa et al. (96) descriuen que la palatabilitat oral continua sent crucial en poblacions d'edat avançada, especialment en el cas de les dones.

S'ha descrit que la manipulació d'una formulació sòlida en pacients amb disfàgia provoca una pèrdua d'adherència al tractament juntament amb un risc més gran per a la seguretat i l'eficàcia a causa de canvis en les propietats farmacocinètiques i farmacodinàmiques del medicament (97). S'ha descrit una acceptabilitat més gran en la població amb disfàgia (en comparació amb la població sense disfàgia) de formes farmacèutiques més fàcils d'empassar que els comprimits i les càpsules (98).

El document de consens d'opinió d'experts europeus en MND publicat recentment va concloure que "iniciar el tractament amb

riluzol en suspensió oral en lloc de comprimits podria garantir un millor compliment, minimitzant les pèrdues d'adherència i la càrrega psicològica per a pacients i cuidadors deguda als canvis de medicació"(99).

El treball d'Onesti et al referenciat a l'inici d'aquest apartat podria servir d'exemple per plasmar aquesta realitat, també en una mostra de pacients amb MND. No és objectiu del seu estudi, però recull que el 47,9% dels pacients estudiats no mantenen el tractament amb riluzol als 9 mesos de seguiment, i que el 25% dels pacients amb disfàgia tritura el comprimit. Això suggereix que l'ús de la formulació de riluzol inadequada contribueix a la pèrdua d'adherència. Molt probablement, l'ús de la suspensió oral de forma més precoç hagués millorat aquests resultats.

6. La supervivència a l'MND. Quin impacte té la disfàgia i el tractament amb riluzol?

La supervivència de la població amb MND està influenciada pel sexe, l'edat, el fenotip i la presència o absència de disfàgia (108), a més del deteriorament cognitiu (109). A la nostra mostra això també era així, i en concret la presència o absència de disfàgia va ser un factor clínicament rellevant en relació amb la supervivència; les persones amb disfàgia van morir abans.

Al segon treball es va estudiar la supervivència de forma global i en funció de diferents variables: la formulació de riluzol, el fenotip d'inici de la malaltia i la presència de disfàgia. De forma global vam trobar que hi havia més probabilitat de supervivència en iniciar el tractament amb comprimits de riluzol. Quan es va estudiar la supervivència estratificant per fenotips, es van observar diferències estadísticament significatives entre formulacions (comprimits o suspensió) només en els pacients amb fenotip d'ELA d'inici respiratori o fenotip d'AMP. En tots dos casos tenien una pitjor supervivència els que prenen riluzol en suspensió oral.

De manera global, si observàvem la supervivència basada en la formulació de riluzol, vèiem que els pacients tractats amb suspensió oral tenien, aparentment, un pitjor pronòstic. Aquesta menor supervivència relacionada amb el grup de suspensió oral podria explicar-se probablement perquè els pacients que prenen la suspensió estaven en fases més avançades de la malaltia i/o amb més afectació bulbar (i símptomes de disfàgia) que els que prenen comprimits. En els pacients amb fenotips que impliquen una major gravetat i una ràpida progressió de la malaltia, és a dir, l'ELA bulbar clàssica i la PBP, s'inicia el tractament amb riluzol en suspensió oral més freqüentment que en comprimits i, per contra, els fenotips de progressió més lenta romanen amb la formulació de riluzol en comprimits.

Quan avaluem per separat els pacients amb disfàgia o sense observem que els pacients tractats amb suspensió oral (la majoria amb disfàgia) tenien una menor supervivència que els pacients tractats amb riluzol en comprimits (la majoria sense disfàgia). Creiem que l'explicació és que el riluzol en suspensió oral es va administrar amb més freqüència a aquells pacients que estaven més greument malalts. També vam poder veure que els pacients amb pitjors taxes de supervivència eren els que tenien disfàgia a líquids i sòlids.

El maneig clínic i tractaments per prolongar la supervivència descrits a la literatura (16)(110) inclouen el seguiment en unitats d'atenció multidisciplinària especialitzades, la col·locació d'una gastrostomia d'alimentació, la VNI precoç i el tractament amb riluzol. Tots ells estan implementats a la nostra pràctica clínica habitual. El nostre centre és un dels pioners a Espanya en la col·locació precoç de VNI (33) i per això el 40,53% dels pacients estudiats disposaven de VNI. A la literatura es descriu un rang entre el 30% (111) i el 56,99% de taxa de VNI (112). Pel que fa a la col·locació de sondes d'alimentació, a la nostra mostra d'estudi, el 25,84% dels pacients tenien una gastrostomia col·locada, mentre que a la literatura s'informa d'un rang entre el 30% (44) i el 63,7% (113). El tractament amb riluzol està molt estès (97,23%) al nostre centre, d'acord amb les recomanacions de les guies de bona pràctica clínica a l'MND (114).

7. La modificació de la textura dels aliments en pacients amb disfàgia. Què hem de tenir en compte?

Un dels impactes més grans en la qualitat de vida dels pacients amb disfàgia (de qualsevol etiologia) és la pèrdua d'autonomia en l'elecció de les preparacions alimentàries i l'aspecte social dels menjars (115).

La modificació de la textura dels aliments comporta una pèrdua sensorial que en condiciona l'acceptació. La qualitat sensorial d'un aliment està formada per la textura, el sabor, l'olor i l'aspecte. La modificació d'una d'aquestes qualitats afecta la percepció sensorial de l'aliment. Per contrarestar aquesta pèrdua sensorial és important potenciar la resta de les característiques (116). En la modificació de la textura dels aliments pels pacients amb disfàgia, caldrà tenir cura sobretot de la presentació del plat (aspecte) perquè sigui més desitjable, i assegurar que el sabor i l'olor siguin identificables malgrat la modificació de textura. Les guies “Con Gusto” publicades en el marc d'aquesta tesi cuiden aquests aspectes per tal d'aconseguir un dels objectius proposats: fer receptes apetibles. En aquesta línia, i per simplificar la realització del panell de valoració sensorial només es van seleccionar els ítems “sabor” i “textura”.

A la nostra mostra de pacients, l'ítem “sabor” va obtenir millors puntuacions amb les preparacions de textura única (nivell 4 d'IDDSI) que a les altres textures (nivell 5 i 6 d'IDDSI). Això va ser una troballa sorprenent ja que caldria esperar que una textura menys processada tingués un sabor més realçat. A la nostra mostra de participants en el panell de valoració sensorial, igual que a l'estudi d'Ettinger et al (117), els pacients que tenien disfàgia i requerien modificació de la textura dels aliments valoraven millor l'ítem “sabor” que els pacients que no presentaven alteracions de la deglució. Aquestes diferències només van ser estadísticament significatives en una de les preparacions, a la de la paella en textura única, i segurament sigui causat per la petita mida de la mostra.

L'educació i l'empoderament del pacient permet aconseguir una millor adherència al tractament. En el cas de la disfàgia és essencial fer una modificació de textura dels aliments i assegurar que es cobreixen els requeriments nutricionals augmentats per no contribuir a la malnutrició, dos reptes en el dia a dia del pacient. A les guies “Con Gusto” publicades s'aborda un primer apartat divulgatiu d'explicació de la malaltia i com els requeriments nutricionals augmentats poden condicionar l'evolució de la malaltia, i una segona part d'educació i empoderament on es proposa una puntuació qualitativa-quantitativa perquè tant el pacient com la persona cuidadora puguin tenir un millor coneixement de les opcions alimentàries disponibles per poder cobrir els requeriments nutricionals del pacient amb MND i disfàgia.

El fet d'haver realitzat el panell de valoració sensorial ha permès que una petita mostra de pacients pogués tastar algunes de les preparacions alimentàries i experimentar noves textures aptes per a disfàgia més enllà del conegut puré en textura única. Les seves valoracions han estat tingudes en compte per desenvolupar la segona part de la guia “Con Gusto”, fent d'aquesta segona part, una guia més ajustada a les necessitats del pacient.

VII. Conclusions

Les conclusions d'aquesta tesi doctoral són:

1. La cohort de pacients amb malaltia de la neurona motora que està en seguiment a la unitat del nostre centre de referència és representativa de la població amb MND descrita en la literatura.
2. Les eines per detectar la disfàgia en pacients amb MND són insuficients, això comporta un infradiagnòstic de la disfàgia.
3. Entre les eines disponibles per al cribratge i valoració de la disfàgia, la que presenta una millor especificitat i sensibilitat en pacients amb MND és l'ALS-SS. L'EAT-10 és menys precís en pacients amb MND.
4. Els pacients amb MND minimitzen els símptomes de disfàgia, això pot ser degut a una adaptació progressiva a les dificultats per deglutir o bé una reticència a acceptar la progressió de la malaltia. L'ús de la videofluoroscòpia és necessari per objectivar les alteracions de la deglució.
5. L'apartat de freqüència de símptomes del qüestionari de qualitat de vida per a pacients amb disfàgia (SwalQoL) sense l'ítem "ahogo" (SwalQoL FS revisat) es presenta com una prova de cribratge de disfàgia molt selectiva, capaç de detectar tots els veritables negatius, pacients realment sense disfàgia en l'MND.
6. El SwalQoL FS revisat podria ser el primer pas en el cribratge de la disfàgia, encara que continuarien sent necessàries avaluacions clíniques i instrumentals posteriors per al diagnòstic.
7. La VFS continua sent la millor tècnica per diagnosticar la disfàgia i poder així assegurar la necessitat de modificació de textura dels aliments sòlids i líquids per part del pacient, malgrat el seu cost elevat i dels requisits tècnics.

8. Cal considerar la realització d'una VFS per confirmar el diagnòstic de disfàgia en els casos següents: presència de simptomatologia bulbar, discrepància entre la valoració clínica i la percepció del pacient o pèrdua de pes no justificada. La VFS també s'ha de considerar quan el pacient anomena dificultats per manejar aliments sòlids i/o líquids. Això permet donar unes recomanacions dietètiques més ajustades a les necessitats del pacient.
9. Disposar d'una guia d'alimentació específica per a l'MND i centrada en la disfàgia és de gran interès. Permet l'abordatge de la disfàgia a l'MND però també en altres patologies que cursen amb disfàgia altament prevalents a la nostra societat (com són l'ictus, la malaltia de Parkinson, la malaltia d'Alzheimer, o senzillament l'envelliment). Aquesta guia contribueix a millorar la qualitat assistencial dels professionals de la salut i la qualitat de vida dels malalts i cuidadors encarregats de les elaboracions alimentàries en pacients amb disfàgia.
10. En el desenvolupament d'un projecte de recerca centrat en la millora de la qualitat de vida del pacient, la seva percepció i opinió són d'elevat interès, i cal tenir-les en compte.

VIII. Referències

1. Mora J. Tratado de Neurología. In: Pascual Gómez J, editor. Tratado de Neurología Clínica [Internet]. Barcelona; 2008. p. 797–826. Available from: <http://www.fundela.es/FilesRepo/4/V///X/aoPnFHxkwX-pascual79782634.pdf>
2. Prieto I, García T, Martín M De. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Madrid Minist Sanid y Consum. 2009;150.
3. Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2011 Jul 1;82(7):740–6. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2010.235952>
4. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol [Internet]. 2022 May;21(5):480–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221004658>
5. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. Lancet Neurol [Internet]. 2016 Oct;15(11):1182–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30199-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30199-5)
6. Tard C, Defebvre L, Moreau C, Devos D, Danel-Brunaud V. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. Rev Neurol (Paris) [Internet]. 2017 May 1;173(5):263–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378716302880>
7. Turner MR, Talbot K. Primary lateral sclerosis: diagnosis and management. Pract Neurol [Internet]. 2020 Aug;20(4):262–9. Available from: <http://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/practneurol-2019-002300>
8. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology [Internet]. 2009 Mar 24;72(12):1087–94. Available from:

- <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2>
9. Brooks BR. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 1994 Jul;124:96–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7807156>
 10. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disord* [Internet]. 2000 Jan 10;1(5):293–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/146608200300079536>
 11. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2008 Mar;119(3):497–503. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245707006438>
 12. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2015 Aug 27;16(5–6):291–2. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2015.1049183>
 13. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020;131(8):1975–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
 14. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* [Internet]. 2012 Mar;19(3):360–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>
 15. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016 Dec;87(12):1361–7. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2015-312908>
 16. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice Parameter update: The care of the

- patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). *Neurology* [Internet]. 2009 Oct 13 [cited 2015 Aug 10];73(15):1218–26. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e3181bc0141>
17. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). In: Miller RG, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001447.pub2>
18. Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, Bettica P, Brooks BR, Pioro EP. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2020 Oct 1;21(7–8):509–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2020.1771734>
19. Dharmadasa T, Kiernan MC. Riluzole, disease stage and survival in ALS. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018;17(5):385–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30091-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30091-7)
20. Fang T, Al Khleifat A, Meurgey J-H, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 May;17(5):416–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300541>
21. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy. *Eur J Neurol* [Internet]. 2007 Feb 23;14(3):262–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2006.01575.x>
22. Dyer AM, Smith A. Riluzole 5 mg/mL oral suspension: for optimized drug delivery in amyotrophic lateral sclerosis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2016 Dec;Volume11:59–64. Available from: <https://www.dovepress.com/riluzole-5-mgml-oral-suspension-for-optimized-drug-delivery-in-amyotro-peer-reviewed-article-DDDT>
23. Povedano Panades M, Couratier P, Sidle K, Sorarù G, Tsvigoulis G, Ludolph AC. Administration of Riluzole Oral Suspension During the

- Different Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Jul 8;12(July):10–3. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.633854/full>
24. Brooks BR, Bettica P, Cazzaniga S. Riluzole Oral Suspension: Bioavailability Following Percutaneous Gastrostomy Tube-modeled Administration Versus Direct Oral Administration. *Clin Ther* [Internet]. 2019;41(12):2490–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.09.016>
 25. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* [Internet]. 2012 Mar 1;135(3):847–52. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awr351>
 26. Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G, et al. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: A population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2013 Sep;14(5–6):338–45. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2013.763281>
 27. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 May 31;344(22):1688–700. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200105313442207>
 28. Gargiulo-Monachelli GM, Janota F, Bettini M, Shoesmith CL, Strong MJ, Sica REP. Regional spread pattern predicts survival in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2012 Jun;19(6):834–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2011.03616.x>
 29. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2009 Jan 18;10(5–6):310–23. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17482960802566824>
 30. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron–dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* [Internet]. 2009 Jun 2;72(22):1948–52. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e3181a8269b>

31. Chio A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: A prospective population-based study. *Neurology* [Internet]. 2002 Jul 9;59(1):99–103. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.59.1.99>
32. Van Der Kleij LA, Jones AR, Steen IN, Young CA, Shaw PJ, Shaw CE, et al. Regionality of disease progression predicts prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2015;16(7–8):442–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iafd20>
33. Gonzalez Calzada N, Prats Soro E, Mateu Gomez L, Giro Bulta E, Cordoba Izquierdo A, Povedano Panades M, et al. Factors predicting survival in amyotrophic lateral sclerosis patients on non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2016 Aug 17 [cited 2016 Jul 1];17(5–6):337–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2016.1165256>
34. Fiorentino G, Esquinas AM. Cost-effectiveness associated with amyotrophic lateral sclerosis: some questions and answers pending. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2018;19(3–4):315–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1408126>
35. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of riluzole (Rilutek) for the treatment of motor neurone disease: Technology appraisal guidance (TA20). 2001;(January 2001). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta20>
36. Tavakoli M. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2002 Sep 11;3(3):156–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-002-0110-0>
37. Tavakoli M, Malek M. The cost utility analysis of riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis in the UK. *J Neurol Sci* [Internet]. 2001 Oct;191(1–2):95–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X01006189>
38. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 13;377(2):162–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1603471>
39. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein

- LA, et al. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2013;41(2):118–30. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/351153>
40. Kuzuhara S, Kokubo Y. Atypical parkinsonism of Japan: Amyotrophic lateral sclerosis–parkinsonism–dementia complex of the Kii peninsula of Japan (Muro disease): An update. *Mov Disord* [Internet]. 2005 Aug 1;20(S12):S108–13. Available from: <https://doi.org/10.1002/mds.20548>
41. Barceló MA, Povedano M, Vázquez-Costa JF, Franquet Á, Solans M, Saez M. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85395-z>
42. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingle RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2010 Apr 1;81(4):385–90. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2009.183525>
43. Cetin H, Rath J, Füzi J, Reichardt B, Fülöp G, Koppi S, et al. Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Effect of Riluzole on Disease Course. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015;44(1):6–15. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/369813>
44. Mandrioli J, Malerba SA, Beghi E, Fini N, Fasano A, Zucchi E, et al. Riluzole and other prognostic factors in ALS: a population-based registry study in Italy. *J Neurol* [Internet]. 2018 Apr 5;265(4):817–27. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-018-8778-y>
45. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2013 Nov 15;9(11):617–28. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2013.203>
46. Richards D, Morren JA, Piro EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020;417(July):117054. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117054>
47. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* [Internet]. 2014 Jan 26;17(1):17–

23. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn.3584>
48. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014 Nov 14;10(11):661–70. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2014.184>
49. Turner MR, Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun;86(6):667–73. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-308946>
50. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022 May;21(5):465–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221004142>
51. Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, D'Ovidio F, Vasta R, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics. *Neurology* [Internet]. 2020 Feb 25;94(8):e802–10. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000008869>
52. Kühnlein P, Gdynia HJ, Sperfeld AD, Lindner-Pfleggar B, Ludolph AC, Prosiegel M, et al. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(7):366–74.
53. Belafsky PC, Kuhn MA. The Clinician's Guide to Swallowing Fluoroscopy [Internet]. *The Clinician's Guide to Swallowing Fluoroscopy*. New York, NY: Springer New York; 2014. 1–126 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-1109-7>
54. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. *NSSLHA* [Internet]. 1984;12:38–50. Available from: https://doi.org/10.1044/nsshla_12_38
55. Palacios-Ceña D, Hernández-Barrera V, López-de-Andrés A, Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña M, de Miguel-Díez J, et al. Time trends in incidence and outcomes of hospitalizations for aspiration pneumonia among elderly people in Spain (2003 – 2013). *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017 Mar 1;38:61–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620516304514>

56. Hayashi M, Iwasaki T, Yamazaki Y, Takayasu H, Tateno H, Tazawa S, et al. Clinical features and outcomes of aspiration pneumonia compared with non-aspiration pneumonia: A retrospective cohort study. *J Infect Chemother* [Internet]. 2014 Jul;20(7):436–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X14001676>
57. Baztán Cortés JJ, Perdomo Ramírez B, Socorro García A, Álvarez de Abajo F, Ruipérez Cantera I. Valor pronóstico del diagnóstico principal en ancianos ingresados en una unidad geriátrica de agudos al alta y al año. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2016 Jan 1;51(1):11–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X15000992>
58. Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2008 Mar;56(3):577–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2008.01597.x>
59. Kawai S, Tsukuda M, Mochimatsu I, Enomoto H, Kagesato Y, Hirose H, et al. A Study of the Early Stage of Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dysphagia* [Internet]. 2003 Feb 1;18(1):1–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00455-002-0074-3>
60. Vesey S. The challenges of dysphagia in treating motor neurone disease. *Br J Community Nurs* [Internet]. 2017 Jul 1;22(Sup7):S17–21. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/bjcn.2017.22.Sup7.S17>
61. Burkhardt C, Neuwirth C, Sommacal A, Andersen PM, Weber M. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. Zhou R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 May 23;12(5):e0177555. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0177555>
62. Corcia P, Pradat P, Salachas F, Bruneteau G, le Forestier N, Seilhean D, et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2008 Jan 10;9(1):59–62. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17482960701656940>

63. Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2013 Dec;128(6):397–401. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12136>
64. Andrenelli E, Galli FL, Gesuita R, Skrami E, Logullo FO, Provinciali L, et al. Swallowing impairments in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Myotonic Dystrophy type 1: Looking for the portrait of dysphagic patient in neuromuscular diseases. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2018 Jan 30;42(1):93–102. Available from: <https://content.iospress.com/articles/neurorehabilitation/nre172272>
65. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* [Internet]. 2018 Feb;37(1):354–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561417303187>
66. Higo R, Tayama N, Nito T. Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Auris Nasus Larynx* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2016 Dec 30];31(3):247–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0385814604001087>
67. Plowman EK, Humbert IA. Elucidating inconsistencies in dysphagia diagnostics: Redefining normal. *Int J Speech Lang Pathol* [Internet]. 2018 May 4;20(3):310–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17549507.2018.1461931>
68. Greenwood DI. Nutrition Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2013 Jun 6;28(3):392–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0884533613476554>
69. Genton L, Viatte V, Janssens J-P, Héritier A-C, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr* [Internet]. 2011;30(5):553–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798636>
70. Flynn E, Smith CH, Walsh CD, Walshe M. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Sep 24;(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011077.pub2>
71. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10).

- Ann Otol Rhinol Laryngol [Internet]. 2008 Dec;117(12):919–24. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348940811701210>
72. Burgos R, Sarto B, Seguro H, Romagosa A, Puiggrós C, Vázquez C, et al. Translation and Validation of the Spanish Version of the EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) for the Screening of Dysphagia [Article in Spanish]. Nutr Hosp [Internet]. 2012;27(6):2048–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2341287923000662>
73. Plowman EK, Tabor LC, Robison R, Gaziano J, Dion C, Watts SA, et al. Discriminant ability of the Eating Assessment Tool-10 to detect aspiration in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2016 Jan;28(1):85–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nmo.12700>
74. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. J Neurol Sci [Internet]. 1999 Oct;169(1–2):13–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X99002105>
75. Hillel AD, Miller RM, Yorkston K, McDonald E, Norris FH, Konikow N. Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale. Neuroepidemiology [Internet]. 1989;8(3):142–50. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/110176>
76. Crary MA, Mann GDC, Groher ME. Initial Psychometric Assessment of a Functional Oral Intake Scale for Dysphagia in Stroke Patients. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2005 Aug;86(8):1516–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999305001966>
77. McHorney CA, Bricker DE, Kramer AE, Rosenbek JC, Robbins J, Chignell KA, et al. The SWAL-QOL Outcomes Tool for Oropharyngeal Dysphagia in Adults: I. Conceptual Foundation and Item Development. Dysphagia [Internet]. 2000 Jun 4;15(3):115–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004550010012>
78. Molina Gil B, Guerra Blanco F, Gutiérrez Fonseca R. Capítulo 120. Disfagia y Aspiración. In: Libro virtual de formación en ORL. Madrid: SEORL PCF; p. 1–26.
79. O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The Dysphagia Outcome and

- Severity Scale. Dysphagia [Internet]. 1999 May;14(3):139–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/PL00009595>
80. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. Dysphagia [Internet]. 1996;11(2):93–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00417897>
81. British Dietetic Association. National Descriptors for Texture Modification in Adult. 2009;(April):1–10.
82. Cichero JAY, Steele C, Duivesteyn J, Clavé P, Chen J, Kayashita J, et al. The Need for International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Liquids Used in Dysphagia Management: Foundations of a Global Initiative. Curr Phys Med Rehabil Reports [Internet]. 2013 Dec 24;1(4):280–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40141-013-0024-z>
83. Cichero JAY, Lam P, Steele CM, Hanson B, Chen J, Dantas RO, et al. Development of International Terminology and Definitions for Texture-Modified Foods and Thickened Fluids Used in Dysphagia Management: The IDDSI Framework. Dysphagia [Internet]. 2017 Apr 2;32(2):293–314. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00455-016-9758-y>
84. IDDSI. Complete IDDSI Framework Detailed Definitions. 2016; Available from: http://iddsi.org/wp-content/uploads/2016/10/Opt_CompleteFramework_IDDSI-Framework_updated_12October2016ZS-Edit_final.pdf
85. International Dysphagia Diet Standardisation Initiative (IDDSI). Métodos de prueba del marco de la IDDSI 2.0 version Española. Int Dysphagia Diet Stand Initiat. 2016;1–14.
86. Prior-Sánchez I, Herrera-Martínez AD, Jiménez CT, Puerta MJM, Contente AC, García GM, et al. Gastrostomía endoscópica percutánea en esclerosis lateral amiotrófica; experiencia en un hospital de tercer nivel. Nutr Hosp [Internet]. 2014;30(6):1289–94. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112014001300013
87. Chen X, Xu J, Guo J, Ye T, Zhao B, Fang S, et al. A Predictive Model and Survival Analysis for Tube Feeding in ALS Patients: A Prospective Cohort Study in a Chinese ALS Clinic. Fee DB, editor. Acta Neurol Scand [Internet]. 2023 May 25;2023:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ans/2023/1069443/>

88. Liu L, Kong F. Chapter 13 - Measuring chemical deterioration of foods. In: Rodriguez-Amaya DB, Amaya-Farfan J, editors. Chemical Changes During Processing and Storage of Foods [Internet]. Academic Press; 2021. p. 637–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128173800000130>
89. Severiano Pérez P. ¿Qué es y cómo se utiliza la evaluación sensorial? Inter Discip. 2019;7(19):47.
90. Smith R, Bryant L, Hemsley B. Dysphagia and Quality of Life, Participation, and Inclusion Experiences and Outcomes for Adults and Children With Dysphagia: A Scoping Review. Perspect ASHA Spec Interes Groups [Internet]. 2022 Feb 11;7(1):181–96. Available from: http://pubs.asha.org/doi/10.1044/2021_PERSP-21-00162
91. Onesti E, Schettino I, Gori MC, Frasca V, Ceccanti M, Cambieri C, et al. Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Impact on Patient Behavior, Diet Adaptation, and Riluzole Management. Front Neurol [Internet]. 2017 Mar 21;8:94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28377742>
92. Ekberg O, Hamdy S, Woisard V, Wuttge-Hannig A, Ortega P. Social and Psychological Burden of Dysphagia: Its Impact on Diagnosis and Treatment. Dysphagia [Internet]. 2002 Apr 1;17(2):139–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00455-001-0113-5>
93. Pattee GL, Plowman EK, Garand KL, Costello J, Brooks BR. Provisional best practices guidelines for the evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve [Internet]. 2019 May 22;59(5):531–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.26408>
94. O'Horo JC, Rogus-Pulia N, Garcia-Arguello L, Robbins J, Safdar N. Bedside diagnosis of dysphagia: A systematic review. J Hosp Med [Internet]. 2015 Apr;10(4):256–65. Available from: <http://www.journalofhospitalmedicine.com/jhospmed/article/127044/bedside-swallow-examination-review>
95. Pizzorni N, Ciammola A, Casazza G, Ginocchio D, Bianchi F, Feroldi S, et al. Predictors of malnutrition risk in neurodegenerative diseases: The role of swallowing function. Eur J Neurol [Internet]. 2022 Aug 15;29(8):2493–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.15345>

96. Lee BJ, Eo H, Park D. Usefulness of the modified videofluoroscopic dysphagia scale in evaluating swallowing function among patients with amyotrophic lateral sclerosis and Dysphagia. *J Clin Med*. 2021;10(19):4–11.
97. Yunusova Y, Plowman EK, Green JR, Barnett C, Bede P. Clinical Measures of Bulbar Dysfunction in ALS. *Front Neurol* [Internet]. 2019;10:106. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.00106/full>
98. Cordier R, Joosten A, Clavé P, Schindler A, Bülow M, Demir N, et al. Evaluating the Psychometric Properties of the Eating Assessment Tool (EAT-10) Using Rasch Analysis. *Dysphagia* [Internet]. 2017 Apr 21;32(2):250–60. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00455-016-9754-2>
99. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clavé P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2014 Sep 9;26(9):1256–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12382>
100. Edmiaston J, Connor LT, Loehr L, Nassief A. Validation of a Dysphagia Screening Tool in Acute Stroke Patients. *Am J Crit Care* [Internet]. 2010 Jul 1;19(4):357–64. Available from: <https://aacnjournals.org/ajconline/article/19/4/357/5558/Validation-of-a-Dysphagia-Screening-Tool-in-Acute>
101. Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, Warnecke T, Schuster T, Ceballos-Baumann AO. Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2014 Sep;20(9):992–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802014002284>
102. Wada A, Kawakami M, Liu M, Otaka E, Nishimura A, Liu F, et al. Development of a new scale for dysphagia in patients with progressive neuromuscular diseases: the Neuromuscular Disease Swallowing Status Scale (NdSSS). *J Neurol* [Internet]. 2015 Oct 4;262(10):2225–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-015-7836-y>
103. Diamanti L, Borrelli P, Dubbioso R, Capasso M, Morelli C, Lunetta C, et al. Validation of the DYALS (dysphagia in amyotrophic lateral

- sclerosis) questionnaire for the evaluation of dysphagia in ALS patients. *Neurol Sci* [Internet]. 2022 May 1;43(5):3195–200. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10072-021-05775-1>
104. Zaldibar-Barinaga MB, Miranda-Artieda M, Zaldibar-Barinaga A, Pinedo-Otaola S, Erazo-Presser P, Tejada-Ezquerro P. Spanish version of the Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWAL-QoL): Initial phase of cross-cultural adaptation [Article in Spanish]. *Rehabilitación* [Internet]. 2013 Jul;47(3):136–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048712013000169>
105. McHorney CA, Bricker DE, Robbins J, Kramer AE, Rosenbek JC, Chignell KA. The SWAL-QOL Outcomes Tool for Oropharyngeal Dysphagia in Adults: II. Item Reduction and Preliminary Scaling. *Dysphagia* [Internet]. 2000 Jun 4;15(3):122–33. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s004550010013>
106. Tabor L, Gaziano J, Watts S, Robison R, Plowman EK. Defining Swallowing-Related Quality of Life Profiles in Individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Dysphagia* [Internet]. 2016 Jun 2;31(3):376–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00455-015-9686-2>
107. Paris G, Martinaud O, Petit A, Cuvelier A, Hannequin D, Roppeneck P, et al. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis alters quality of life. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2013 Mar 27;40(3):199–204. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joor.12019>
108. Wolf J, Safer A, Wöhrle JC, Palm F, Nix W a., Maschke M, et al. Variability and prognostic relevance of different phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis — Data from a population-based registry. *J Neurol Sci* [Internet]. 2014 Oct;345(1–2):164–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X14004791>
109. Benbrika S, Desgranges B, Eustache F, Viader F. Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 Sep 10;13(September):1–22. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00951/full>
110. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, Leigh PN, et al. Good practice in the management of amyotrophic lateral

- sclerosis: Clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler* [Internet]. 2007 Jan 10;8(4):195–213. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17482960701262376>
111. Raymond J, Oskarsson B, Mehta P, Horton K. Clinical characteristics of a large cohort of US participants enrolled in the National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry, 2010–2015. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2019 Jul 3;20(5–6):413–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2019.1612435>
112. Fasano A, Fini N, Ferraro D, Ferri L, Vinceti M, Mandrioli J. Percutaneous endoscopic gastrostomy, body weight loss and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based registry study. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2017 Apr 3;18(3–4):233–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678421.2016.1270325>
113. Vergonjeanne M, Fayemendy P, Marin B, Penoty M, Lautrette G, Sourisseau H, et al. Predictive factors for gastrostomy at time of diagnosis and impact on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Nutr* [Internet]. 2020 Oct;39(10):3112–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561420300418>
114. National Institute for Health and Care Excellence. Motor neurone disease: assessment and management - update information. 2019;(July 2019). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42>
115. Smith R, Bryant L, Hemsley B. The true cost of dysphagia on quality of life: The views of adults with swallowing disability. *Int J Lang Commun Disord* [Internet]. 2023 Mar 8;58(2):451–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1460-6984.12804>
116. Cassens D, Johnson E, Keelan S. Enhancing taste, texture, appearance, and presentation of pureed food improved resident quality of life and weight status. *Nutr Rev*. 1996;54(1):S51–54.
117. Ettinger L, Keller HH, Duizer LM. A Comparison of Liking of Pureed Food Between Two Groups of Older Adults. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2014;33(3):198–209.

118. Mahoney CJ, Sleeman R, Errington W. Assessment of suspected motor neuron disease. BMJ [Internet]. 2022 Nov 23;e073857. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2022-073857>
119. Connolly O, Le Gall L, McCluskey G, Donaghy CG, Duddy WJ, Duguez S. A Systematic Review of Genotype–Phenotype Correlation across Cohorts Having Causal Mutations of Different Genes in ALS. J Pers Med [Internet]. 2020 Jun 29;10(3):58. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/10/3/58>

IX. Annexes

Annex 1. Criteris diagnòstics de l'MND	- 138 -
1.1 Criteris L'Escorial, 1994.....	- 139 -
1.2 Criteris L'Escorial revisats (Arlie House), 2000	- 140 -
1.3 Criteris d'Awaji-Shima, 2008.....	- 141 -
1.4 Criteris Gold Coast, 2020	- 142 -
Annex 2. Qüestionaris i escales valoració MND i disfàgia..	- 143 -
2.1 EAT-10	- 144 -
2.2 ALSFRS-R.....	- 145 -
2.3 ALS-SS	- 148 -
2.4 FOIS	- 149 -
Annex 3. Qüestionari SwalQoL	- 150 -
3.1 SwalQoL, versió original en anglès	- 151 -
3.2 SwalQoL, versió traduïda al castellà	- 152 -
Annex 4. Escales per a la valoració instrumental.....	- 153 -
4.1 DOSS	- 154 -
4.2 PAS	- 155 -
Annex 5. Creació del SwalQoL FS revisat	- 156 -
5.1 SwalQoL freqüència de símptomes (SwalQoL FS) ...	- 157 -
5.1 SwalQoL FS revisat	- 157 -
Annex 6. Proposta de traducció del SwalQoL FS	- 158 -
6.1 Versió original en anglès.....	- 159 -
6.2 Proposta de traducció al castellà	- 160 -

Annex 1. Criteris diagnòstics de l'MND

1.1 Criteris L'Escorial, 1994

Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

1. *The diagnosis of ALS requirements :*

- (A) the presence of
 - (1) signs of motor neuron (LMN) degeneration per clínica, electrophysiological or neuropathologic examination,
 - (2) signs of upper motor neuron (UMN) degeneration by clinical examination, and
 - (3) progressively spread of signs within region or to other regions,
- (B) the absence of
 - (1) electrophysiological evidence of other disease processes that might explain the signs of LMN and/or UMN degeneration,
 - (2) neuroimaging evidence of other disease processes that might explain the observed clinical and electrophysiological signs.

2. *Diagnostic categories*

Definit ALS es defineix com a clinical grounds per a la presència de les UMN com a LMN signs en les regions bulbars i amb les seves dues altres regions spinals o la presència de les UMN i LMN signes a tres regions spinals. D'importants determinants de la diagnosi de definició d'ALS a l'absència d'electrophysiological, neuroimaging and laboratory examinations són la presència d'UMN i LMN signs totals en múltiples regions.

Probable ALS es defineix en clinical grounds alone per UMN i LMN signs en les dues regions. While the regions may be different, some UMN signs must be rostral (above) the LMN signs. Multiple different combinations of signs of UMN i LMN may be present in patients with probable ALS.

Possible ALS és definit en clinical grounds on when the UMN and LMN signs are on only one region or UMN signs one is present in 2 or more regions or LMN signs are rostral to UMN signs non-ALS processes). Monomelic ALS, progressiu bulbar palsy sense espinals UMN i/o LMN signs i progressiu primari lateral sclerosis sense espinals LMN signs constitueixen especials casos que més desenvolupen LMN o UMN signs per a fer-se criteria per probable ALS amb temps LMN and UMN neuropathologic findings.

Suspected ALS will manifest only LMN signs in 2 or more regions, although UMN pathology might be demonstrated at autopsy. However, only clinic signs are considered pertinent for this classification at the time of diagnosis evaluation.

Brooks BR. J Neurol Sci [Internet]. 1994 Jul;124:96–107.

1.2 Criteris L'Escorial revisats (Arlie House), 2000

Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis

1. *The diagnosis of ALS requirements :*

(A) the presence of

- (1) signs of motor neuron (LMN) degeneration by clinical, electrophysiological or neuropathologic examination,
- (2) signs of upper motor neuron (UMN) degeneration by clinical examination, and
- (3) progressively spread of signs within region or to other regions,

(B) the absence of

- (1) electrophysiological evidence of other disease processes that might explain the signs of LMN and/or UMN degeneration,
- (2) neuroimaging evidence of other disease processes that might explain the observed clinical and electrophysiological signs.

2. *Diagnostic categories*

Clinically Definite ALS es defineix en la evidència de clínica que té la presència de les UMN, les de les LMN signs, en les regions bulbars i en les seves dues regions espinals o la presència de les UMN i les LMN regions.

Clinically Probable ALS es defineix en evidència clínica sola per UMN i LMN signs en les seves dues regions si un UMN signs necessàriament rostral to (above) les LMN signs.

Clinically Probable ALS – Laboratory-supported is defined when clinic signs of UMN and LMN dysfunction is only one region, or when UMN signs one are present in one region, and LMN signs defined by EMG criteria are present in at least one proper application of neuroimaging and clinical laboratory protocols per exclude altres causes.

Clinically Possible ALS es defineix quan clinical signs d'UMN i LMN dysfunction són tot el mateix en una regió o UMN signs són almenys en 2 o més regions; or LMN signs són fonts rostrals a UMN signs ja la diagnosi de Clinically Probable ALS – Laboratory-supported cannot be proven d'evidència en clinical grounds en conjunció s electrodiagnostic, neurophysiologic, neuroimaging or clinical laboratory studies. Altres diagnoses must have been excluded to accept a diagnosis of Clinically Possible ALS.

Brooks BR, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders [Internet]. 2000 Jan 10;1(5):293–9.

1.3 Criteris d'Awaji-Shima, 2008

Table 2

Awaji-shima consensus recommendations for the application of electrophysiological tests to the diagnosis of ALS, as applied to the revised El Escorial Criteria (Airlie House 1998)

1. Principles (from the Airlie House criteria)

The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [ALS] requires

(A) the presence of

- (1) evidence of *lower motor neuron (LMN) degeneration* by clinical, electrophysiological or neuropathological examination
- (2) evidence of *upper motor neuron (UMN) degeneration* by clinical examination; and
- (3) *progressive spread of symptoms or signs* within a region or to other regions, as determined by history, physical examination, or electrophysiological tests

(B) the absence of

- (1) *electrophysiological or pathological evidence of other disease processes* that might explain the signs of LMN and/or UMN degeneration, and
- (2) *neuroimaging evidence of other disease processes* that might explain the observed clinical and electrophysiological signs

2. Diagnostic categories

Clinically definite ALS is defined by *clinical or electrophysiological* evidence by the presence of LMN as well as UMN signs in the bulbar region and at least two spinal regions or the presence of LMN and UMN signs in three spinal regions

Clinically probable ALS is defined on *clinical or electrophysiological* evidence by LMN and UMN signs in at least two regions with some UMN signs necessarily rostral to (above) the LMN signs

Clinically possible ALS is defined when *clinical or electrophysiological* signs of UMN and LMN dysfunction are found in only one region; or UMN signs are found alone in two or more regions; or LMN signs are found rostral to UMN signs. Neuroimaging and clinical laboratory studies will have been performed and other diagnoses must have been excluded

These recommendations emphasize the equivalence of clinical and electrophysiological tests in establishing neurogenic change in bodily regions. The category of "Clinically Probable Laboratory-Supported ALS" is rendered redundant.

De Carvalho M, et al. Clin Neurophysiol. 2008;119(3):497–503.

1.4 Criteris Gold Coast, 2020

Table 1

Criteria for diagnosis of ALS.

-
1. Progressive motor impairment documented by history or repeated clinical assessment, preceded by normal motor function, and
 2. Presence of upper¹ and lower² motor neuron dysfunction in at least 1 body region³, (with upper and lower motor neuron dysfunction noted in the same body region if only one body region is involved) or lower motor neuron dysfunction in at least 2 body regions, and
 3. Investigations⁴ excluding other disease processes
-

Footnotes:

¹Upper motor neuron dysfunction implies at least one of the following:

1. Increased deep tendon reflexes, including the presence of a reflex in a clinically weak and wasted muscle, or spread to adjacent muscles
 2. Presence of pathological reflexes, including Hoffman sign, Babinski sign, crossed adductor reflex, or snout reflex.
 3. Increase in velocity-dependent tone (spasticity)
 4. Slowed, poorly coordinated voluntary movement, not attributable to weakness of lower motor neuron origin or Parkinsonian features
-

²Lower motor neuron dysfunction in a given muscle requires either:

Clinical examination evidence of

Muscle weakness, and

Muscle wasting

or

EMG abnormalities that must include:

Both evidence of chronic neurogenic change, defined by large motor unit potentials of increased duration and/or increased amplitude, with polyphasia and motor unit instability regarded as supportive but not obligatory evidence.

And evidence of ongoing denervation including

Fibrillation potentials or positive sharp waves, or

fasciculation potentials

³Body regions are defined as bulbar, cervical, thoracic and lumbosacral. To be classified as an involved region with respect to lower motor neuron involvement, there must be abnormalities in two limb muscles innervated by different roots and nerves, or one bulbar muscle, or one thoracic muscle either by clinical examination or by EMG.

⁴The appropriate investigations depend on the clinical presentation, and may include nerve conduction studies and needle EMG, MRI or other imaging, fluid studies of blood or CSF, or other modalities as clinically necessary.

Shefner JM, et al. Clin Neurophysiol [Internet]. 2020;131(8):1975–8.

Annex 2. Test de cribratge de disfàgia, escales de valoració clínica de l'MND i la disfàgia.

2.1 EAT-10

EAT-10: Despistaje de la Disfagia

Nestlé
Nutrition Institute

APELLIDOS

NOMBRE

SEXO

EDAD

FECHA

OBJETIVO:

El EAT-10 le ayuda a conocer su dificultad para tragar.

Puede ser importante que hable con su médico sobre las opciones de tratamiento para sus síntomas.

A. INSTRUCCIONES:

Responda cada pregunta escribiendo en el recuadro el número de puntos.

¿Hasta que punto usted percibe los siguientes problemas?

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

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

6 Tragar es doloroso.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

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

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

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

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

3 Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

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

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

4 Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

9 Toso cuando como.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

5 Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

10 Tragar es estresante.

0 = ningún problema

1

2

3

4 = es un problema serio

B. Puntuación:

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

Puntuación total (máximo 40 puntos)

C. QUÉ HACER AHORA:

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

Reference: Se ha determinado la validez y fiabilidad del EAT-10.

Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CL, Pryor JC, Postma GN, Allen J, Leonard RJ. Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Annals of Otolaryngology & Laryngology 2008;117(12):919-924.

© Nestec 2009

www.nestlenutrition-institute.org

2.2 ALSFRS-R

Apéndice

ESCALA REVISADA DE VALORACION FUNCIONAL DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA

I. Lenguaje

- 4 Habla normal
- 3 Alteraciones en el habla detectables
- 2 Habla inteligible con repeticiones
- 1 Usa lenguaje verbal combinado con comunicación no verbal
- 0 Pérdida del habla útil

II. Salivación

- 4 Normal
- 3 Exceso de saliva leve (pero claro) en boca; posible babeo nocturno
- 2 Exceso de saliva moderado; posible babeo mínimo
- 1 Exceso de saliva marcado con algo de babeo
- 0 Babeo marcado; que requiere uso de pañuelo constante

III. Tragar

- 4 Hábitos de alimentación normales
- 3 Problemas precoces para tragar (atragantamiento ocasional)
- 2 Precisa cambios en la consistencia de la dieta
- 1 Necesidad de alimentación suplementaria por sonda
- 0 Alimentación exclusiva por sonda.

IV. Escritura

- 4 Normal
- 3 Lenta; pero todas las palabras son legibles
- 2 No todas las palabras son legibles
- 1 Es capaz de sujetar el lápiz pero no es capaz de escribir
- 0 Incapaz de sujetar el lápiz

Va. Cortar alimentos y manejar cubiertos

- 4 Normal

3 Lento y torpe pero no precisa ayuda

2 Capaz de cortar la mayoría de los alimentos, torpe y lento; necesita alguna ayuda

1 Otra persona tiene que cortarle la comida, luego puede alimentarse lentamente.

0 Precisa ser alimentado por otra persona

Vb. Cortar comida y manejo de utensilios (alternativo para pacientes con gastrostomía)

4 Normal

3 Lento y torpe pero capaz de realizar todas las manipulaciones de forma independiente.

2 Precisa alguna ayuda para los cierres y ajustes de la sonda

1 Proporciona mínima ayuda al cuidador.

0 Incapaz de realizar ningún aspecto de la tarea

VI. Vestido e higiene

4 Normal

3 Cuidado personal independiente y completo, pero con mayor esfuerzo

2 Precisa asistencia intermitente o el uso de métodos sustitutivos

1 Precisa ayuda para la mayor parte de las tareas.

0 Dependencia completa

VII. Girarse en la cama y ajustarse la ropa de la cama

4 Normal

3 Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda

2 Puede girarse o ajustar sábanas solo, aunque con mucha dificultad

1 Puede iniciar el giro o el ajuste de las sábanas, pero no puede completarlo solo

0 Dependiente de otra persona

VIII. Andar

4 Normal

3 Dificultades incipientes para caminar

2 Camina con ayuda

1 Puede realizar movimientos con piernas pero no puede caminar

0 No puede realizar movimiento voluntario alguno con las piernas

IX. Subir escaleras

- 4 Normal
- 3 Lentamente
- 2 Leve inestabilidad o fatiga
- 1 Necesita ayuda
- 0 No puede hacerlo

X. Disnea (sensación de falta de aire)

- 4 No
- 3 Ocurre solo cuando camina
- 2 Ocurre en una o más de las siguientes actividades diarias: comer, asearse, vestirse
- 1 Ocurre en reposo, dificultad respiratoria sentado o tumbado
- 0 Dificultad importante, se ha considerado el uso de soporte respiratorio o ventilatorio mecánico

XI. Ortopnea (falta de aire estando acostado).

- 4 No
- 3 Alguna dificultad para dormir por la noche. No necesita más de 2 almohadas
- 2 Necesita más de 2 almohadas para poder dormir
- 1 Solo puede dormir sentado
- 0 Incapaz de dormir por sensación de falta de aire

XII. Insuficiencia respiratoria.

- 4 No
- 3 Uso intermitente de BiPAP
- 2 Uso continuo de BiPAP durante la noche
- 1 Uso continuo de BiPAP, noche y día
- 0 Precisa ventilación mecánica invasiva por intubación o traqueotomía

Puntuación: I-III: IV-VI: VII-IX: X-XII: **Total:**

Salas T et al. Adaptación Española de la Escala revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R). Madrid. 2010

2.3 ALS-SS

Swallowing area

Table II. Swallowing

<i>Normal eating habits</i>		
10	Normal swallowing	patient denies any difficulty chewing or swallowing; examination demonstrates no abnormality
9	Nominal abnormality	only patient notices slight indicators such as food lodging in the recesses of the mouth or sticking in the throat
<i>Early eating problems</i>		
8	Minor swallowing problems	complains of some swallowing difficulties; maintains essentially a regular diet; isolated choking episodes
7	Prolonged time/smaller bite size	meal time has significantly increased and smaller bite sizes are necessary; must concentrate on swallowing thin liquids
<i>Dietary consistency changes</i>		
6	Soft diet	diet is limited primarily to soft foods; requires some special meal preparation
5	Liquified diet	oral intake adequate; nutrition limited primarily to liquified diet; adequate thin liquid intake usually a problem; may force self to eat
<i>Needs tube feeding</i>		
4	Supplemental tube feedings	oral intake alone no longer adequate; patient uses or <i>needs</i> a tube to supplement intake; patient continues to take significant (greater than 50%) nutrition orally
3	Tube feeding with occasional oral nutrition	primary nutrition and hydration accomplished by tube; receives less than 50% nutrition orally
<i>No oral feeding</i>		
2	Secretions managed with aspirator and/or medications	cannot safely manage any oral intake; secretions managed with aspirator and/or medications; swallows reflexively
1	Aspiration of secretions	secretions cannot be managed noninvasively; rarely swallows

Hillel AD et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis Severity Scale. *Neuroepidemiology* [Internet]. 1989;8(3):142–50.

2.4 FOIS

APPENDIX 1: FOIS ITEMS

Level 1: Nothing by mouth.

Level 2: Tube dependent with minimal attempts of food or liquid.

Level 3: Tube dependent with consistent oral intake of food or liquid.

Level 4: Total oral diet of a single consistency.

Level 5: Total oral diet with multiple consistencies, but requiring special preparation or compensations.

Level 6: Total oral diet with multiple consistencies without special preparation, but with specific food limitations.

Level 7: Total oral diet with no restrictions.

Arch Phys Med Rehabil Vol 86, August 2005

Crary MA et al. Initial Psychometric Assessment of a Functional Oral Intake Scale for Dysphagia in Stroke Patients. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2005 Aug;86(8):1516–20.

Annex 3. Qüestionari de qualitat de vida del pacient amb disfàgia

3.1 SwalQoL, versió original en anglès

Table 4. Abbreviated item content^a

Burden Dealing with my SP is very difficult SP is a major distraction in my life	Mental Health My SP depresses me I get impatient dealing with my SP Being so careful when I eat or drink annoys me My SP frustrates me I've been discouraged by my SP
Eating Duration It takes me longer to eat than other people It takes me forever to eat a meal	Social I do not go out to eat because of my SP My SP makes it hard to have a social life My usual activities have changed BOM SP Social gatherings are not enjoyable BOM SP My role with family/friends has changed BOM SP
Eating Desire Most days, I don't care if I eat or not I don't enjoy eating anymore I'm rarely hungry anymore	Fatigue Feel exhausted Feel weak Feel tired
Symptom Frequency Coughing Choking when you eat food Choking when you take liquids Having thick saliva or phlegm Gagging Having excess saliva or phlegm Having to clear your throat Drooling Problems chewing Food sticking in your throat Food sticking in your mouth Food/liquid dribbling out your mouth Food/liquid coming out your nose Coughing food/liquid out your mouth	Sleep Have trouble falling asleep Have trouble staying asleep
Food Selection Figuring out what I can eat is a problem for me It is difficult to find foods I both like and can eat	Advice (SWAL-CARE) Food I should eat Foods I should avoid Liquids I should drink Liquids I should avoid Techniques to help get food down Techniques to help me avoid choking When I should contact a swallowing clinician My treatment options What to do if I start to choke Signs that I am not getting enough to eat or drink Goals of the treatment for my SP
Communication People have a hard time understanding me It's been difficult for me to speak clearly	Patient Satisfaction (SWAL-CARE) Had confidence in your swallowing clinicians Swallowing clinicians explained treatment to you Swallowing clinicians spent enough time with you Swallowing clinicians put your needs first
Fear I fear I may start choking when I eat food I worry about getting pneumonia I am afraid of choking when I drink liquids I never know when I am going to choke	

^aBOM = because of my; SP = swallowing problem. Item content is abbreviated. The SWAL-QOL and SWAL-CARE are available free of charge upon request.

Robbins J & McHorney CA et al. The SWAL-QOL Outcomes Tool for Oropharyngeal Dysphagia in Adults: II. Item Reduction and Preliminary Scaling. Dysphagia. 2014;15(3):122–33

3.2 SwalQoL, versió traduïda al castellà

Tabla 1 Dominios e ítems de la versión española del SWAL-QoL

<i>Sobrecarga</i>	<i>Comunicación</i>
Me es muy difícil soportar mi problema de deglución	A los demás les cuesta entenderme al hablar
Mi problema de deglución supone una preocupación importante en mi vida	Me resulta difícil hablar con claridad
<i>Duración de la ingesta</i>	<i>Miedos</i>
Tardo más en comer que los demás	Temo atragantarme al comer
Tardo mucho tiempo en terminar una comida	Me preocupa tener neumonía
<i>Apetito</i>	Me asusta atragantarme al beber
La mayoría de los días no me importa si como o no	Nunca sé cuándo voy a atragantarme
Ya no disfruto comiendo	<i>Salud mental</i>
Ya casi nunca tengo hambre	Mi problema de deglución me deprime
<i>Frecuencia de síntomas</i>	Mi problema de deglución me irrita
Tos	Me molesta tener que tomar tantas precauciones al comer o beber
Atragantarse con alimentos sólidos	Mi problema de deglución me frustra
Atragantarse con alimentos líquidos	Estoy desanimado debido a mi problema de deglución
Saliva o flemas espesas	<i>Social</i>
Me ahogo cuando como	No salgo a comer fuera debido a mi problema de deglución
Exceso de saliva o flemas	Mi problema de deglución dificulta mi vida social
Tener que aclarar la garganta (carraspeo)	Mis actividades habituales han cambiado debido a mi problema de deglución
Babeo	No disfruto de las reuniones sociales debido a mi problema de deglución
Problemas al masticar	Mi papel con mi familia/amigos ha cambiado debido a mi problema de deglución
Restos de comida en la garganta	<i>Fatiga</i>
Restos de comida en la boca	Me siento débil
Sólidos y líquidos que salen por la boca	Me siento cansado
Sólidos y líquidos que salen por la nariz	Me siento agotado
Expulsar comida o líquido al toser	<i>Sueño</i>
<i>Selección de alimentos</i>	Tengo problemas para conciliar el sueño
Me supone un problema pensar en qué puedo comer	Tengo problemas para mantener el sueño
Es difícil encontrar alimentos que me gusten y pueda comer	

Zaldibar-Barinaga MB et al. Spanish version of the Swallowing Quality of Life Questionnaire (SWAL-QoL): Initial phase of cross-cultural adaptation [Article in Spanish]. Rehabilitación [Internet]. 2013 Jul;47(3):136–40.

Annex 4. Escales qualitatives de disfàgia en la valoració instrumental.

4.1 DOSS

Table 1. Dysphagia outcome and severity scale—final revision

Full per-oral nutrition (P.O): Normal diet
Level 7: Normal in all situations Normal diet No strategies or extra time needed
Level 6: Within functional limits/modified independence Normal diet, functional swallow Patient may have mild oral or pharyngeal delay, retention or trace epiglottal undercoating but independently and spontaneously compensates/clears May need extra time for meal Have no aspiration or penetration across consistencies
Full P.O: Modified diet and/or independence
Level 5: Mild dysphagia: Distant supervision, may need one diet consistency restricted May exhibit one or more of the following Aspiration of thin liquids only but with strong reflexive cough to clear completely Airway penetration midway to cords with one or more consistency or to cords with one consistency but clears spontaneously Retention in pharynx that is cleared spontaneously Mild oral dysphagia with reduced mastication and/or oral retention that is cleared spontaneously
Level 4: Mild-moderate dysphagia: Intermittent supervision/cueing, one or two consistencies restricted May exhibit one or more of the following Retention in pharynx cleared with cue Retention in the oral cavity that is cleared with cue Aspiration with one consistency, with weak or no reflexive cough Or airway penetration to the level of the vocal cords with cough with two consistencies Or airway penetration to the level of the vocal cords without cough with one consistency
Level 3: Moderate dysphagia: Total assist, supervision, or strategies, two or more diet consistencies restricted May exhibit one or more of the following Moderate retention in pharynx, cleared with cue Moderate retention in oral cavity, cleared with cue Airway penetration to the level of the vocal cords without cough with two or more consistencies Or aspiration with two consistencies, with weak or no reflexive cough Or aspiration with one consistency, no cough and airway penetration to cords with one, no cough
Nonoral nutrition necessary
Level 2: Moderately severe dysphagia: Maximum assistance or use of strategies with partial P.O. only (tolerates at least one consistency safely with total use of strategies) May exhibit one or more of the following Severe retention in pharynx, unable to clear or needs multiple cues Severe oral stage bolus loss or retention, unable to clear or needs multiple cues Aspiration with two or more consistencies, no reflexive cough, weak volitional cough Or aspiration with one or more consistency, no cough and airway penetration to cords with one or more consistency, no cough
Level 1: Severe dysphagia: NPO: Unable to tolerate any P.O. safely May exhibit one or more of the following Severe retention in pharynx, unable to clear Severe oral stage bolus loss or retention, unable to clear Silent aspiration with two or more consistencies, nonfunctional volitional cough Or unable to achieve swallow

O'Neil KH, Purdy M, Falk J, Gallo L. The dysphagia outcome and severity scale. *Dysphagia*. 1999;14(3):139–45.

4.2 PAS

Table 2. Final version of the 8-Point Penetration-Aspiration Scale

-
1. Material does not enter the airway
 2. Material enters the airway, remains above the vocal folds, and is ejected from the airway
 3. Material enters the airway, remains above the vocal folds, and is not ejected from the airway
 4. Material enters the airway, contacts the vocal folds, and is ejected from the airway
 5. Material enters the airway, contacts the vocal folds, and is not ejected from the airway
 6. Material enters the airway, passes below the vocal folds and is ejected into the larynx or out of the airway
 7. Material enters the airway, passes below the vocal folds, and is not ejected from the trachea despite effort
 8. Material enters the airway, passes below the vocal folds, and no effort is made to eject
-

Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia* [Internet]. 1996;11(2):93–8.

Annex 5. Creació del SwalQoL FS revisat

5.1 SwalQoL freqüència de símptomes (SwalQoL FS)

A partir de la traducció espanyola:

- 1 Tos
- 2 Atragantarse con alimentos sólidos
- 3 Atragantarse con alimentos líquidos
- 4 Saliva o flemas espesas
- 5 Me ahogo cuando como
- 6 Exceso de saliva o flemas
- 7 Tener que aclarar la garganta (carraspeo)
- 8 Babeo
- 9 Problemas al masticar
- 10 Restos de comida en la garganta
- 11 Restos de comida en la boca
- 12 Sólidos y líquidos que salen por la boca
- 13 Sólidos y líquidos que salen por la nariz
- 14 Expulsar comida o líquido al toser

Es va eliminar l'ítem 5. "Me ahogo cuando como" i es va crear la variable SwalQoL FS revisat, de 13 ítems.

5.1 SwalQoL freqüència de símptomes revisat (SwalQoL FS revisat)

- 1 Tos
- 2 Atragantarse con alimentos sólidos
- 3 Atragantarse con alimentos líquidos
- 4 Saliva o flemas espesas
- 5 Exceso de saliva o flemas
- 6 Tener que aclarar la garganta (carraspeo)
- 7 Babeo
- 8 Problemas al masticar
- 9 Restos de comida en la garganta
- 10 Restos de comida en la boca
- 11 Sólidos y líquidos que salen por la boca
- 12 Sólidos y líquidos que salen por la nariz
- 13 Expulsar comida o líquido al toser

Annex 6. Proposta de traducció del qüestionari SwalQoL. Apartat freqüència de símptomes

6.1 Versió original en anglès

Below are some physical problems that people with **swallowing problems** sometimes experience. In the last month, how often you have experienced each problem as a result of your swallowing problem?

(circle one number on each line)

	Almost always	Often	Sometimes	Hardly ever	Never
Coughing	1	2	3	4	5
Choking when you eat food	1	2	3	4	5
Choking when you take liquids	1	2	3	4	5
Having thick saliva or phlegm	1	2	3	4	5
Gagging	1	2	3	4	5
Drooling	1	2	3	4	5
Problems chewing	1	2	3	4	5
Having excess saliva or phlegm	1	2	3	4	5
Having to clear your throat	1	2	3	4	5
Food sticking in your throat	1	2	3	4	5
Food sticking in your mouth	1	2	3	4	5
Food or liquid dribbling out of your mouth	1	2	3	4	5
Food or liquid coming out your nose	1	2	3	4	5
Coughing food or liquid out of your mouth when it gets stuck	1	2	3	4	5

6.2 Proposta de traducció al castellà

De los **problemas físicos** que se listan a continuación, en el último mes, **¿con qué frecuencia** ha experimentado cada uno de ellos, en relación con su problema de deglución?

(Marque con una cruz la casilla que corresponda para cada una de las afirmaciones)

	Siempre o casi siempre (1 o más veces al día)	A menudo (2-3 veces a la semana)	Algunas veces (3-4 veces al mes)	Casi nunca (1-2 veces al mes)	Nunca (menos de 1 vez al mes)
Síntomas	1	2	3	4	5
1. Tos en las comidas (justo antes, durante o después)					
2. Atragantamiento con comida					
3. Atragantamiento con líquidos					
4. Presencia de saliva espesa o flemas					
5. Arcada o náusea para evitar un atragantamiento					
6. Babeo					
7. Problemas para masticar					
8. Exceso de salivación o flemas					
9. Tener que aclarar la garganta (carraspear)					
10. Restos de comida en la garganta					
11. Restos de comida en la boca					
12. Comida o bebida que se escapa por fuera de los labios					
13. Comida o bebida que sale por la nariz					
14. Tos para expulsar comida o bebida atascada.					