

Hipo (singultus): revisión de 24 casos.

Carmen Martínez Rey, Iago Villamil Cajoto

Hiccup. Review of 24 cases

Background: Although common and usually benign, hiccups can be an extremely uncomfortable disease. There is not much information about persistent and refractory hiccups. **Aim:** To report clinical features of patients admitted in a hospital due to hiccup. **Patients and Methods:** A retrospective study and prospective follow up of patients admitted for hiccup in Hospital Clínico de Santiago de Compostela between January 1998 and May 2005. **Results:** Twenty four patients (age 47 to 91 years, 23 males) were studied. Nineteen (79%) were admitted because of persistent hiccups. In twenty one patients, at least one organic etiology was identified, and thirteen patients presented two or more possible associated conditions. The most common possible causes were digestive tract disorders, followed by central nervous system diseases. Twelve patients had a history of exposure to drugs that potentially could cause hiccups, mainly corticosteroids and benzodiazepines. Chlorpromazine was the first choice treatment in 23 patients, but seven required a second line drug. Average hospital stay was 13 days (range 3-90 days). Twelve patients died during follow up. Death occurred during the first three months of follow up in 61%. **Conclusions:** Persistent hiccup is often associated with organic conditions, specially advanced tumors of the digestive tract. It is usually associated with a bad prognosis (Rev Méd Chile 2007; 135: 1132-38).

(Key words: Diaphragm; Digestive system neoplasms; Hiccup; Nervous system neoplasms; Spasm)

Recibido el 3 de mayo, 2006. Aceptado el 27 de marzo, 2007.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

El hipo se define como contracciones espasmódicas intermitentes del diafragma y los músculos accesorios de la inspiración que finalizan de forma brusca con el cierre de la glotis, produciendo un sonido característico. Es un fenómeno habitualmente benigno y autolimitado, pero en ocasiones, por su intensidad, frecuencia o persistencia puede llevar a trastornos graves, al interferir

con la alimentación o el sueño. Su fisiopatología no es bien conocida y las conexiones centrales no han sido todavía bien definidas, pero se ha postulado la existencia de un arco reflejo en el que estarían implicados el nervio frénico, la cadena simpática y el X par craneal y sus ramas, en una hipotética rama aferente del arco reflejo, a continuación centros cerebrales respiratorios, la formación reticular activadora ascendente y el hipotálamo, como mediadores centrales y, finalmente, los nervios de la glotis y de los músculos intercostales como rama eferente¹. El vago o X par craneal es parte del arco reflejo que se ha establecido como mecanismo de producción del

Correspondencia a: Dra. Carmen Martínez Rey. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Choupana sn, 15706 Santiago de Compostela, España. E mail: cadalso_2001@yahoo.es

hipo. Forma parte del sistema parasimpático bulbar o romboencefálico que comprende las fibras eferentes que corren con el nervio intermedio de Wrisberg, en el glosofaríngeo y en el vago. Del núcleo motor dorsal del vago, situado en el suelo del IV ventrículo, nacen la mayor parte de las fibras preganglionares, siguiendo al vago y a sus ramificaciones, se distribuyen en los ganglios periféricos, de los cuales parten fibras posganglionares para la mayor parte del aparato digestivo, para el aparato respiratorio y el corazón y grandes vasos, riñones, formando, junto con las fibras simpáticas, los diferentes plexos viscerales torácicos y abdominales. Este sería el papel en la coordinación y ejecución del arco reflejo del hipo.

El hipo agudo (duración inferior a 48 h) se debe habitualmente a causas benignas como distensión gástrica, ingesta rápida, cambios en la temperatura gástrica, consumo excesivo de tabaco o alcohol y estrés emocional. El hipo mantenido más de 48 h se denomina persistente, y áquel que persiste más de 2 meses se considera intratable (y se denomina como singultus). El hipo persistente interfiere de forma importante la vida del paciente, llegando a producir malnutrición e incapacidad. Se han identificado cerca de 100 causas de hipo persistente, las más frecuentes son de origen gastrointestinal, y muchas de ellas graves². A pesar de su importancia, éste es un fenómeno poco estudiado, existiendo muchas dudas en la actualidad tanto en su fisiopatología como en las causas que lo producen³. El presente trabajo tiene como objetivo conocer las causas de hipo en pacientes hospitalizados en nuestro medio, así como su evolución y pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron en el estudio de tipo descriptivo los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España con diagnóstico de hipo. La selección se realizó de la revisión de los diagnósticos al alta del Servicio de Codificación, entre enero de 1998 y mayo de 2005.

Se identificaron un total de 24 pacientes, 23 (95,8%) hombres, con una edad media de 70±11 años (rango 47-91 años), con un seguimiento de 3 días/4 años. Se registró la duración del hipo en días.

Se analizaron los antecedentes que pudiesen estar implicados en la aparición del hipo, la exposición a fármacos potencialmente causantes y la presencia de alteraciones metabólicas (niveles plasmáticos de sodio, potasio, calcio, urea, creatinina y glucosa). Se investigaron especialmente las posibles causas digestivas identificadas mediante técnicas endoscópicas (gastroscopia o colonoscopia) o radiológicas (ecografía, estudios baritados o tomografía axial computarizada [TAC]). El hipo se atribuyó a procesos neurológicos sólo en aquellos casos en que se objetivaron lesiones potencialmente causantes en el estudio mediante TAC o resonancia magnética nuclear (RMN). Se incluyeron dentro de causas torácicas a aquellos pacientes con alteraciones pulmonares, cardíacas o mediastínicas objetivadas al menos mediante estudios de imagen, con o sin confirmación histológica posterior. Se analizaron también los datos sobre el tratamiento utilizado y la respuesta al mismo, así como la evolución del paciente tras el diagnóstico.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se detallan las características de los pacientes incluidos. La mayoría de los pacientes (79%) fueron ingresados por cuadros de hipo persistente. Cuatro pacientes (16%) ingresaron por episodios de duración inferior a 48 h. Sólo detectamos un caso de hipo refractario (caso 16) de varios años de duración, sin lograrse el control del mismo a pesar de múltiples intentos farmacológicos e incluso cirugía.

En 3 pacientes (12%) no se identificó causa potencial del hipo. En los 21 pacientes restantes, se identificó 1 desencadenante en 9 pacientes (37%), 2 causas en 8 pacientes (33%), 3 causas posibles en 4 pacientes (16,6%) y 4 causas simultáneamente en otro paciente (4,1%).

Se identificó una causa orgánica en 20 pacientes (83%) en 9 casos se trataba de una neoplasia maligna (37,5%) (tumor primario en esófago en 1, gástrico en 3, de páncreas en 1, colorrectal y de pulmón en 2 casos, respectivamente). Otros 2 pacientes presentaban antecedentes de neoplasia maligna (mieloma múltiple en 1 caso y adenocarcinomas de próstata y colon en el otro), pero ambos se encontraban en remisión en el momen-

Tabla 1. Causas de hipo

Paciente	Fármacos	Aparato Digestivo	SNC	Tórax	Otras causas
1	No	Adenocarcinoma gástrico	No	No	No
2	Corticoides, Benzodiacepinas	NE	NE	Carcinoma epidérmide pulmón. SVCS	Adenocarcinoma próstata, Adenocarcinoma colon
3	Benzodiacepinas	Hernia del hiato gigante	NE	No	Retraso mental
4	Ácido valproico	Hernia del hiato con esofagitis	Hydrocefalia, malformación línea media	Neumonía basal izquierda	Diabetes
5	No	NE	NE	No	No
6	No	Adenocarcinoma páncreas, metástasis hepáticas y compresión gástrica.	NE	No	Diabetes
7	Corticoides	No	LOES cerebrales y cerebelosas	Carcinoma microcítico pulmón	Diabetes, EPOC
8	No	NE	ECV isquémico protuberancial agudo	No	ECV cerebeloso antiguo
9	Cisplatinio, leucovorin, 5-FU	Adenocarcinoma gástrico y metástasis hepáticas	NE	NE	NE
10	Imipenem, eritromicina	Pancreatitis aguda necrotizante	NE	Derrame pleural bilateral	Etilismo
11	No	Hernia hiato gigante con esofagitis ulcerada	ECV laterobulbar y cerebeloso	Parálisis X par craneal	No
12	No	NE	ECV cerebeloso agudo	Neumonía basal derecha	DM, HTA
13	No	Adenocarcinoma gástrico antral	NE	No	Adenocarcinoma próstata
14	No	Adenocarcinoma recto	NE	Metástasis pulmonares	Metástasis óseas
15	Corticoides, 5-FU, oxiplatinio, leucovorin, benzodiacepinas	Adenocarcinoma colon con metástasis peritoneales	NE	Metástasis pulmonares	Metástasis óseas
16	No	No	No	Bocio intratorácico	
17	Corticoides, 5-FU, benzodiacepinas, cisplatinio	Carcinoma epidérmide esófago	NE	Metástasis pulmonares	
18	Corticoides	No	NE	No	TMO por mieloma múltiple 12 meses antes
19	No	No	Infarto bulbar derecho	No	No
20	No	RGE severo, esofagitis y dismotilidad esofágica. Hipomotilidad severa gástrica	Obstrucción de arterias vertebrales	No	Episodio de hipo persistente en 2002.
21	No	No	ECV isquémico hemisférico (2 años antes)	Neumonía LMD y LID	No
22	No	Hernia del hiato	ECV isquémico	Bocio intratorácico	Deterioro cognitivo
23	Alfametildopa	Isquemia mesentérica	NE	No	Cardiopatía en FA
24	No	Esofagitis grado II	NE	No	No

SNC: Sistema nervioso central; NE: no estudiado; 5-FU: 5 Fluorouracilo; SVCS: síndrome vena cava superior; LOES: lesiones ocupantes de espacio; ECV: enfermedad cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; TMO: trasplante médula ósea. RGE: reflujo gastroesofágico.

to del ingreso, por lo que no se les pudo atribuir la causa del hipo. En la Tabla 2 se muestran las causas de hipo identificadas en los pacientes con patología maligna.

De los 11 pacientes con patología orgánica benigna, el origen más frecuente fue el esófago (5 pacientes con hernia de hiato/esofagitis, 45%), seguido del sistema nervioso central (SNC) (3 pacientes con accidente vascular encefálico). Los 3 pacientes restantes presentaban neumonía, derrame pleural secundario a pancreatitis grave e isquemia mesentérica, respectivamente (Tabla 3).

Había antecedente de exposición a fármacos que pudiesen ser responsables del hipo en 12 pacientes, de los que 8 (37%) presentaban también patología orgánica. De los fármacos estudiados, los corticoides y las benzodiacepinas fueron los más habituales (5 pacientes en cada caso, 20,8%), seguidos de quimioterápicos (3 pacientes, 12,5%) y ácido valproico, alfa-metildopa e imipenem en 1 caso, respectivamente (4,1%). Había exposición previa simultánea a 2 ó 3 de estos fármacos en 3 casos (12,5%).

Cincuenta y cuatro por ciento de los pacientes presentaban más de 1 causa potencial de hipo.

No se identificaron pacientes con alteraciones metabólicas ni cardíacas a las que atribuir el hipo.

Todos los pacientes, excepto 1, fueron tratados con clorpromazina, siendo suficiente para el control de los síntomas en 15 casos. Precizaron la adición de un segundo fármaco 7 pacientes (en 3 casos haloperidol, metoclopramida y dexametasona, respectivamente, y en 4 pacientes baclofén). Otro paciente fue tratado a lo largo de varios años con múltiples fármacos, sin que se llegasen a controlar los episodios de hipo. Fue intervenido de bocio intratorácico con la sospecha de que ésta fuese la causa, sin respuesta.

La duración media de la hospitalización fue 13 días (rango 3-90 días), aunque los ingresos más largos correspondieron a los pacientes con patología neoplásica (mediana de duración del ingreso fue de 17 días, rango 3-30 días) frente a los pacientes con patología benigna o causa idiopática (mediana 11 días, rango 4-90 días).

Durante el seguimiento fallecieron 12 pacientes. Ninguno de los 9 pacientes con neoplasia maligna sobrevivió más de 1 año. El paciente 15 fue ingresado por hipo de una semana de evolución que no cedió a la administración oral de

clorpromacina ambulatoriamente. Tras dos días de tratamiento intravenoso el cuadro se resolvió. El paciente falleció un día después. El 61% de las muertes (8 casos) se produjo en los 3 primeros meses tras el ingreso. Todos los fallecimientos precoces (3 primeros meses tras el ingreso), excepto 1 (ACV cerebeloso), se produjeron entre los pacientes con patología maligna. La mediana de la supervivencia fue de 180 días (rango, 3 días/4 años). La supervivencia de los pacientes con neoplasias malignas fue significativamente inferior a la de los pacientes con patología benigna (mediana 90 días (rango 3 días/1 año) vs 287 días (rango 30 días/4 años)).

Especialmente llamativo fue el caso 16. El paciente presentaba episodios de hipo incoercible desde al menos 4 años anteriores al ingreso, siendo tratado inicialmente con clorpromazina. No había antecedente de exposición a fármacos. Los episodios se mantuvieron a pesar de añadir al tratamiento gabapentina e imipramina. Se realizó un estudio exhaustivo de una posible causa, evidenciándose únicamente una pequeña hernia de hiato y gastritis antral (biopsias esofágicas y gástricas sin evidencia de malignidad), así como bocio endotorácico. Se excluyeron alteraciones metabólicas, cardíacas o afectación del SNC. El paciente recibió tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y terapia antirreflujo sin mejoría. Posteriormente fue intervenido de bocio intratorácico, pero los episodios de hipo reaparecieron en el posoperatorio inmediato (5º día) y se mantuvieron a pesar de añadir al tratamiento baclofén, llegando el paciente a presentar un intento autolítico en relación con el hipo. El paciente abandonó el seguimiento a los 2 años, persistiendo los episodios de hipo de las mismas características.

COMENTARIOS

El papel del hipo no está claro. Se trata en general de un proceso habitualmente benigno e idiomático que tiende a ser autolimitado. No tiene una función fisiológica conocida y se sabe que puede ser frecuente en la edad fetal, particularmente durante el tercer trimestre del embarazo y en la infancia. Aunque el hipo es un fenómeno habitual y generalmente banal, los episodios de hipo

Tabla 2. Pacientes con hipo y neoplasias malignas

Fármacos	Aparato Digestivo	SNC	Metabólicas	Tórax	Otras causas	Tratamiento	Evolución Hipo	Evolución Paciente
1 No	Adenocarcinoma gástrico	NE	No	No	No	Clorpromazina	Resolución	Fallecido en 6 meses
2 Corticoides, benzodiacepinas.	NE	NE	No	Carcinoma epidermoide pulmón. SVCS	No	Clorpromazina Haloperidol	Resolución	Fallecido en 1 mes
6 No	Adenocarcinoma páncreas, metástasis hepáticas y compresión gástrica	NE	No	No	No	Clorpromazina	Resolución	Fallecido en 3 semanas
7 Corticoides	No	LOES cerebrales y cerebelosas	No	Carcinoma microcítico pulmón	No	Clorpromazina	Resolución	Fallecido en 6 meses
9 Cisplatino, leucovorin, 5-FU	Adenocarcinoma gástrico con metástasis hepáticas	NE	No	NE	NE	Clorpromazina Dexametasona	Resolución	Fallecido en 3 meses
13 No	Adenocarcinoma gástrico antral	NE	No	Adenocarcinoma próstata	No	Clorpromazina	Refractario	Fallecido en 13 días
14 No	Adenocarcinoma recto	NE	No	No	No	Haloperidol Metoclopramida	Resolución	Fallecido en 11 meses
15 Corticoides, 5- FU, oxiplatino, leucovorin, benzodiacepinas	Adenocarcinoma colon con metástasis peritoneales	NE	No	Metástasis pulmonares	Metástasis óseas	Clorpromazina	Resolución	Fallecido en 3 días
17 Corticoides, 5- FU, benzodiacepinas, cisplatino,	Carcinoma epidermoide esófago	NE	No	Metástasis pulmonares	No	Clorpromazina	Resolución	Fallecido en 1 año

SNC: Sistema nervioso central; NE: no estudiado; 5-FU: 5 fluoruracilo; SVCS: síndrome vena cava superior; LOES: lesiones ocupantes de espacio; ECV: enfermedad cerebrovascular.

Tabla 3. Patología orgánica responsable del hipo

Neoplasias (9)	Patología orgánica (20)	
	Patología benigna (11)	
Esófago (1)	Esófago (5)	
Estómago (3)	SNC (3)	
Páncreas (1)	Neumonía (1)	
Pulmón (2)	Pancreatitis (1)	
Colo-rectal (2)	Isquemia mesentérica (1)	
Metástasis pulmonares (2)		
Metástasis cerebrales (1)		

recurrentes o mantenidos más de 24/48 h pueden ser un signo de patología severa y pueden constituir un serio problema para el paciente, ya que interfiere funciones básicas como la alimentación y el sueño. En nuestra serie hemos encontrado que los pacientes ingresados con hipo en nuestra área sanitaria son prácticamente todos varones, mayores de 55 años y con patología orgánica asociada, fundamentalmente en el aparato digestivo (14 pacientes, de ellos: 7 tumores, 5 hernias de hiato con o sin esofagitis, 1 pancreatitis, 1 isquemia mesentérica). La hernia de hiato, el reflujo gastroesofágico y la esofagitis se han postulado como causas independientes de hipo. Aunque se ha postulado el papel de la sobredistensión gástrica como mecanismo etiológico, el papel del esófago como desencadenante aislado del arco reflejo puesto en marcha para la generación del hipo, tiene aún que ser dilucidado. Se han observado diversos cambios en el esófago durante los episodios de hipo: completa desaparición del peristaltismo esofágico, disminución de la presión en el esfínter esofágico inferior y fluctuación de la línea de base del esófago, isocrono con la actividad del hipo. Estos cambios en la dinámica esofágica son transitorios y tienden a desaparecer con la finalización del hipo. Los pacientes en los que se determinó la presencia de esofagitis presentaban cuadros leves en las clasificaciones de Savary y A de Los Angeles.

Resultados similares han sido reportados previamente, aunque hemos encontrado una menor prevalencia de patología en relación con el reflujo que en otras series llega a 50%^{4,5}. Probablemente, este hecho se ha debido a que nuestra serie

recoge únicamente pacientes ingresados, quedando excluidos pacientes con reflujo que pueden ser manejados con facilidad de forma ambulatoria.

La afectación del SNC constituye la segunda causa de hipo mantenido en nuestra serie, reproduciendo los resultados de Marsot y cols que proponen que todos los pacientes en que no se encuentren datos de esofagitis deberían ser sometidos a pruebas de imagen para estudio del SNC⁶. El papel de las lesiones en el SNC y la posibilidad de inducción de hipo por imipenem, podrían estar relacionados por interferir ambos en el arco reflejo (rama aferente) que se postula como mecanismo de puesta en marcha del hipo, con la disminución del umbral epileptógeno que también induce este fármaco, de hecho fármacos antiepilépticos como fenotiacina y carbamazepina son utilizados como alternativa al tratamiento en el hipo.

La mitad de los pacientes con hipo intratable en nuestra serie se encontraban expuestos a fármacos potencialmente causantes de hipo, aunque la coexistencia de patología orgánica asociada hace difícil atribuírselo únicamente al fármaco. Sólo en 1 paciente no se encontró otra causa que el uso de corticoides desde 12 h antes del inicio del hipo. Múltiples fármacos han sido implicados en la aparición de hipo (corticoides, benzodiacepinas, ácido valproico, alfa-metildopa, imipenem, cisplatino), aunque se ha llegado a cuestionar que las evidencias existentes sean suficientes para atribuirles dicho fenómeno, fundamentalmente por la elevada proporción de pluripatología de estos pacientes⁵⁻⁹. A la duda contribuye el hecho de que los mismos fármacos a los que se les ha

atribuido la aparición de hipo, como los corticoides o el ácido valproico, han sido también utilizados con éxito para el tratamiento del mismo¹⁰. Así, fármacos igualmente depresores del SNC como diazepam y clorpromacina producirían efectos completamente opuestos. Probablemente, la eficacia de la clorpromacina en el tratamiento del hipo frente a la inducción de éste por el diazepam, se deba al efecto antidopaminérgico (especialmente sobre los receptores D2), por lo que presenta intensa actividad antiemética (bloqueando el nervio frénico), anticolinérgica, sedante y bloqueante alfa-adrenérgica.

En nuestra serie, 60% de los pacientes presentaban simultáneamente 2 o más causas potenciales de hipo, fundamentalmente los pacientes oncológicos en los que con frecuencia confluyen afectación del tubo digestivo, fármacos y lesiones torácicas o del SNC, lo que hace más difícil interpretar el verdadero papel de cada una de ellas como causante del fenómeno del hipo, aunque justifica el mal pronóstico de este grupo de pacientes.

Respecto a la respuesta al tratamiento, únicamente en 1 paciente fracasaron las medidas farmacológicas habitualmente recomendadas (antirreflujo, clorpromazina), incluidos fármacos más novedosos como el baclofén o la gabapentina^{11,12}. Este paciente abandonó el seguimiento, por lo que no pudo beneficiarse de alternativas terapéuticas que han sido ensayadas con éxito, como la ablación del nervio frénico, el bloqueo epidural cervical o el estimulador frénico^{13,14}.

En resumen, aunque el hipo es un fenómeno que afecta de manera universal a todos los individuos en algún momento de su vida, su aparición persistente continúa siendo poco conocida, asociándose con frecuencia a procesos con pronóstico grave. Aunque se han identificado múltiples causas de hipo persistente, en la mayoría de pacientes coexisten varias de ellas, lo que hace difícil discernir el verdadero papel de cada una. Serían necesarios más estudios al respecto incluyendo un mayor número de pacientes.

REFERENCIAS

1. KOLODZIK PW, EILERS MA. Hiccups (singultus): review and approach to management. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 565-73.
2. LEWIS JH. Hiccups: causes and cures. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 539-52.
3. KAHRILAS PJ, SHI G. Why do we hiccup? *Gut* 1997; 41: 712-3.
4. CABANE J, DESMET V, DERENNE JP, SIMILOWSKI T, LAUNOIS S, BIZEC JL, ORCEL B. Chronic hiccups. *Rev Med Interne* 1992; 13: 454-9.
5. CYMET TC. Retrospective analysis of hiccups in patients a comunity hospital from 1995-2000. *J Natl Med Assoc* 2002; 94: 480-3.
6. MARSOT-DUPUCH K, BOUSSON V, CABANE J, TUBIANA JM. Intractable hiccups: the role of cerebral MR in cases without sistemic cause. *AJR* 1995; 16: 2093-100.
7. FISHMAN MARY B. Overview of hiccups. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 986-95.
8. THOMPSON DF, LANDRY JP. Drug-induced hiccups. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 367-9.
9. ROSENBERGER J, VESELIN E, BENA L, ROLAND R. A renal transplant patient with intractable hiccups and review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 86-8.
10. CERSOSIMO RJ, BROPHY MT. Hiccups with high dose dexametason administration: a case report. *Cancer* 1998; 82: 412-4.
11. MORETTI R, TORRE P, ANTONELLO RM, UKMAR M, CAZZATO G, BRAVA A. Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup because of vascular lesion: a three-year follow up. *Neurologist* 2004; 10: 102-6.
12. SMITH HS, BUSRACAMWONGS A. Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care* 2003; 20: 149-54.
13. DOBELLE WH. Use of breathing pacemaker to suppress intractable hiccups of up to thirteen years duration. *ASAIO J* 1999; 45-524.
14. PAYNE BR, TIEL RL, PAYNE MS, FISH B. Vagus nerve stimulation for chronic intractable hiccups. Case report. *J Neurosurg* 2005; 102: 935-7.