

DOI: 10.25237/revchilanestv5104021019

Enfoque del hipo intratable en el paciente con cáncer: Revisión de la literatura

Approach of intractable hiccups in cancer patients: Literature review

Daniela Seija Butnaru^{1,*}, Danny Steven Castiblanco Delgado², Bilen Margarita Molina Arteta³

¹ Residente primera especialidad programa Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos Universidad de La Sabana. Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

² Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos, Universidad Militar Nueva Granada UMNG, Bogota, Colombia. Especialista en Medicina Familiar, Fundacion Universitaria Juan N. Corpas. Bogota, Colombia.

³ Docente especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Bogota, Colombia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este trabajo.

Financiamiento: Todos los autores firmantes declaran no haber tenido ninguna fuente de financiación.

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Fecha de recepción: 28 de mayo de 2021 / Fecha de aceptación: 14 de julio de 2021

ABSTRACT

Approximately 80% of episodes of hiccups or singultus involve unilateral contraction of the right hemidiaphragm and typically follow an inspiratory peak. The pathophysiologic mechanism is not entirely clear. The hiccup centers are thought to be located in the hypothalamus, reticular formation, brain stem, dorsomedial nucleus, and cervical spinal cord between C3 and C5. The vast majority of hiccup episodes are benign and self-limited, ceasing within minutes; but persistent or intractable hiccups can also be found, which are usually associated with malignancy such as cancer and require timely medical management given the discomfort it produces and the negative impact on the patients quality of life. There are no specific guidelines for the management of intractable hiccups in cancer patients; however, pharmacological, non-pharmacological and interventional therapies have been reported to be effective.

Key words: Singultus, persistent hiccups, cancer.

RESUMEN

Aproximadamente el 80% de los episodios de hipo o singulto involucran contracción unilateral del hemidiafragma derecho y típicamente sucede después de un pico inspiratorio. El mecanismo fisiopatológico no es del todo claro. Se cree que los centros del hipo se encuentran localizados en el hipotálamo, la formación reticular, tallo cerebral, núcleo dorsomedial y la médula espinal cervical. La gran mayoría de los episodios de hipo son benignos y autolimitados, cesando en cuestión de minutos, pero también se puede presentar el hipo persistente o intratable que por lo general se asocia a patologías malignas como el cáncer y que requiere de un manejo médico oportuno dado el discomfort que produce y el impacto negativo sobre la calidad de vida. No existen guías específicas para el manejo del hipo intratable en el paciente con cáncer, sin embargo, se han reportado terapias farmacológicas, no farmacológicas e intervencionistas que han resultado eficaces.

Palabras clave: Singulto, hipo persistente, cáncer.

daniseija@hotmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0279-1064>

Introducción

El singulto conocido también como hipo, son contracciones involuntarias, irregulares y repetitivas del diafragma y los músculos intercostales[1], que llevan a la inspiración de aire, seguido de un cierre abrupto de la glotis, involucrando un arco reflejo[2]. Aproximadamente, el 80% de los episodios de hipo involucran contracción unilateral del hemidiafragma derecho y típicamente va después de un pico inspiratorio, pudiendo ocurrir en cualquier momento del ciclo respiratorio[3].

Los centros del hipo se encuentran localizados en el hipotálamo, la formación reticular, el tallo cerebral, el núcleo dorso-medial y la médula espinal cervical entre C3 y C5[4]. El arco reflejo del singulto involucra tres componentes que actúan como mediadores centrales del hipo[5]: una vía eferente que viaja a través del nervio frénico hacia el diafragma y los nervios accesorios de los músculos escaleno anterior, músculos intercostales externos y la glotis, y una vía aferente que está mediada a través del nervio vago, frénico y una cadena simpática de T6 a T12[6]. Posterior a la activación del arco reflejo, el nervio laríngeo recurrente estimula el cierre de la glotis causando el característico sonido del hipo[3]. El hipo crónico en pacientes con lesiones supratentoriales, indican la probable existencia de una influencia cortical inhibitoria que detiene el reflejo fisiológico. En general, se ha expuesto la posible influencia de la dopamina y del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la transmisión del reflejo del hipo, sin embargo, se considera que se requieren más estudios para confirmarlo[7].

La clasificación del hipo puede ser basada por su duración, siendo los ataques de hipo aquellos que por lo general son autolimitados con una duración de no más de 48 h, el hipo persistente que puede tener una duración de 48 h a 1 mes y el hipo intratable considerado aquel que tiene una duración de más de un mes[1]. También puede ser clasificado según su severidad en una escala de 0 a 10, siendo un severo una puntuación igual o mayor a 7 siendo 10 el peor hipo imaginable[5].

No se conoce su prevalencia con exactitud, se sabe que puede presentarse en el feto desde la octava semana de gestación[5] y, según estudios, es más prevalente en niños, hombres y pacientes con comorbilidades, siendo el cáncer uno de éstos. De 1% a 9% de los pacientes con cáncer avanzado pueden padecer hipo intratable[1],[3],[8]. Un estudio realizado por Cleveland Medicine Program en 1.000 pacientes de su programa de Cuidados Paliativos, reportó que 9% de éstos se quejaban de hipo[9]. Por otro lado, en un reporte de casos de pacientes con cáncer esofágico, Khorakiwala et al., evidenció que 27% de 99 pacientes reportados que padecían carcinoma esofágico presentaron hipo persistente[10].

Es de gran importancia un adecuado abordaje y tratamiento del hipo, dado que es un síntoma que causa disconfort en el paciente y genera dificultades para realizar actividades básicas diarias de la vida como hablar, comer y beber, causando disminución de la calidad de vida por cambios en el estado del ánimo y exacerbación del dolor, además de causar desnutrición, pérdida de peso, fatiga, deshidratación, insomnio y estrés psicológico[1].

Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed (1990-2018) utilizan-

do diferentes combinaciones de términos MESH, incluyendo "hipo", "singulto", "cuidados paliativos", "enfermedad terminal", "cáncer avanzado". Los criterios de exclusión utilizados fueron hipo en paciente no paliativo. Última búsqueda realizada en noviembre de 2018. La búsqueda no reveló ningún estudio randomizado controlado, pero se encontraron informes de casos.

Causas de hipo

Se reportan más de 100 causas de hipo[1] y teniendo en cuenta las múltiples estructuras anatómicas que cumplen una función en el arco reflejo del hipo, es posible encontrar diversas condiciones patológicas que se asocian con el hipo persistente. Se debe examinar un posible compromiso espacial que comprometa el curso del nervio vago, frénico o ramas de nervios intercostales como lo son los tumores, alteraciones o compromisos vasculares o el embarazo. Además de causas irritativas por inflamación como esofagitis, pericarditis, encefalitis o tumores; u otras patologías que comprometan órganos vecinos como infarto agudo de miocardio o asma[7].

En pacientes con cáncer es común presentar hipo además de las causas ya mencionadas, por causas asociadas a infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas por desordenes metabólicos severos y además asociadas a medicamentos que son comúnmente utilizados en estos pacientes como lo son los opioides, benzodiacepinas, dexametasona, antagonistas de la dopamina y agentes quimioterapéuticos. En ocasiones, su causa no se asocia únicamente a alteraciones físicas si no psicológicas. Entre las causas reportadas más comunes de hipo intratable está la enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteraciones en sistema nervioso periférico y en vísceras torácicas[4],[7]. En la Tabla 1 se expone una lista de causas etiológicas del hipo crónico[1],[3],[7].

Diagnóstico y tratamiento del hipo

Actualmente se contempla que los episodios de hipo son benignos de inicio agudo y auto limitados, cesando en cuestión de minutos[5]. Sin embargo, el hipo persistente o intratable puede tener un origen maligno que requiere de un manejo médico. No existen guías claras para el tratamiento del hipo persistente o intratable. Para aproximar un manejo, es importante realizar una historia clínica completa identificando duración y severidad del hipo, uso de medicamentos, condiciones médicas, uso de alcohol o drogas y factores precipitantes como cirugías recientes. Adicional, un examen físico completo de cuello, tórax, corazón, pulmón, abdomen, sistema nervioso central y oídos para excluir inflamación, cuerpo extraño o impactación de cerumen[3].

Se pueden realizar estudios de extensión como electrolitos, glucosa, calcio, nitrógeno ureico, creatinina, función hepática y cuadro hemático. Si no es clara la patología con el examen físico o historia clínica, se puede complementar su estudio con radiografía, tomografía o resonancia de tórax y abdomen. Para pacientes con disfagia o síntomas esofágicos se puede realizar endoscopia de vías digestivas altas para descartar esofagitis, estenosis esofágica o malignidad. Para pacientes con síntomas pulmonares o hallazgos en imágenes, se puede realizar broncoscopia y en pacientes con disfagia que no se explica en la

Tabla 1. Causas etiológicas de hipo crónico

Causas centrales	Otras causas
Accidente cerebrovascular	<i>Otras malignidades</i>
Tumores del sistema nervioso central	Linfoma
Tumores de nervio periférico	Leucemia
Esclerosis Múltiple	<i>Tóxicas/metabólicas</i>
Parkinson	Alcohol
Hidrocefalia	Diabetes
Epilepsia con ausencia de convulsión	Fiebre
Infección	Uremia
Trauma	Alteraciones hidroelectrolíticas
Causas periféricas	<i>Sistémicas</i>
<i>Gastrointestinales</i>	Lupus eritematoso
Gastritis	VIH/SIDA
Distensión	<i>Medicamentos</i>
Pancreatitis	Opioides
Cáncer de páncreas	Benzodiazepinas
Hernia	Esteroides
Úlcera gástrica/péptica	Alfa metil dopa
Enfermedad de la vesícula biliar	Agonistas de la dopamina
Esplenomegalia	Agentes quimioterapéuticos (platinos, taxanos)
Hepatitis	<i>Otras</i>
Hepatoma	Alteraciones psicológicas/psiquiátricas
Cáncer de colon	Cirugías de cabeza y cuello, tórax o abdomen
Cáncer de esófago	
Metástasis intraabdominales/retroperitoneales	
Obstrucción intestinal maligna	
Ascitis	
<i>Cardiacas</i>	
Cor pulmonale	
Miocarditis	
Infarto agudo de miocardio	
Pericarditis	
<i>Alteraciones en cabeza y cuello</i>	
Escrófula	
Faringitis	
Laringitis	
Tumores de cabeza y cuello	
<i>Torácicas/mediastinales/diafragmáticas</i>	
Asma	
Neumonía	
Pleuritis	
Edema pleural	
Cáncer de pulmón	
Linfadenopatía	
Trasplante cardíaco o de pulmón	
Trauma de tórax	
Mediastinitis	
Tumores mediastinales	
Tumores diafragmáticos	
Eventración	

endoscopia, se recomienda realizar manometría esofágica[3].

El tratamiento del hipo debe ir encaminado su causa, pues es posible la resolución del cuadro tratando su etiología. Se pueden utilizar inicialmente manejos no farmacológicos, sin embargo, en cuanto el hipo se torna intratable, es indispensable el tratamiento farmacológico y en algunos casos, el tratamiento intervencionista. Los tratamientos farmacológicos se basan en métodos para generar interrupción del ciclo respiratorio por

medio de contener la respiración, valsava e inducir hipercapnia; también métodos para causar irritación de la nasofaringe como tomar agua al revés, tracción de la lengua o comer azúcar; y técnicas para prevenir la irritación del diafragma como lo puede ser la inclinación hacia adelante o llevar las rodillas al pecho[1]. También se pueden utilizar maniobras manuales como lavado gástrico, inducción del vómito, aspiración nasogástrica, irritación del nervio vago por presión supraorbital o masaje caroti-

Tabla 2. Tratamiento farmacológico según etiología

Causa	Primera línea	Segunda línea	Otras Alternativas
Periférica - Gástrica	Metoclopramida Inhibidor bomba de protones (sospecha de reflujo)	Baclofeno Gabapentin	Clorpromazina Haloperidol Nifedipino Nimodipino Carvedilol Midazolam Lidocaína Ácido valproico Carbamazepina Olanzapina Metilfenidato Amantadina
Periférica - no gástrica	Metoclopramida		
Central	Baclofeno	Gabapentin	Lidocaína Haloperidol Nimodipino

(Fuente propia).

deo y estimulación del dermatoma C3-C5 presionando el cuello en esta zona o acupuntura[6].

Sobre el tratamiento farmacológico, no existen estudios aleatorizados controlados para el hipo intratable en pacientes con cáncer[1]; no obstante, se han identificado que la mayoría de medicamentos usados para el hipo, actúan mediante vía dopaminérgica o gabaérgica, siendo la clorpromazina el único medicamento aprobado por la FDA como tratamiento para el hipo por medio de un bloqueo dopaminérgico en el hipotálamo[4],[7], sin embargo, no es bien tolerado por los ancianos y los efectos secundarios como la sedación, confusión, hipotensión, retención urinaria y síntomas extra piramidales, son comunes, lo que ha llevado a utilizar otros fármacos con menos efectos secundarios[1]. El haloperidol y la olanzapina son sugeridos para su manejo, actuando por medio de mecanismos similares a los anteriores mencionados[7].

Se ha reportado el uso exitoso de nifedipino, sin embargo, debe ser administrado con precaución por sus efectos adversos hipotensores, por lo cual, se prefiere el uso de nimodipino que actúa de igual manera bloqueando los canales pre y post-sinápticos de calcio y tiene menores efectos adversos. Múltiples reportes de casos resaltan el uso de lidocaína en diferentes vías de administración para hipo de difícil manejo. El bloqueo de los canales de sodio y sus efectos estabilizadores de membrana actúan inhibiendo el arco reflejo[7]. Un reporte de 4 casos expone el manejo de hipo intratable con una sola dosis de 5 ml de lidocaína en gel al 2% vía oral en pacientes previamente tratados con baclofeno sin éxito. Otros casos reportan el uso exitoso de infusión de lidocaína, lidocaína subcutánea o lidocaína nebulizada, sin embargo, los posibles efectos adversos de éstas hacen que la lidocaína oral se muestre como la más segura, evidenciando niveles plasmáticos bajos pero activados o sus metabolitos después de digerir o pasar 15 ml de una solución de lidocaína al 2%[11].

Se ha reportado el efecto satisfactorio del baclofeno que actúa disminuyendo la liberación de dopamina y tiene un efecto inhibitorio en la vía presináptica del arco reflejo en la médula espinal. También se reporta manejo exitoso con gabapentina

que cesa el hipo por medio de la inhibición de la excitabilidad de la musculatura diafragmática e inspiratoria y, además, se recomienda su uso en pacientes con efectos adversos importantes a la terapia con baclofen[7]. En los casos de hipo de origen central, se ha reportado el uso de metoclopramida. Un estudio randomizado controlado por Wang y Wang comparó la metoclopramida 10 mg 3 veces al día por 15 días vs placebo en 36 pacientes con evento cerebrovascular o tumor cerebral que padecían hipo intratable, reportando una mejor eficacia de la metoclopramida vs el placebo ($p = 0,03$)[1],[12].

Por otra parte, el tratamiento intervencionista es una buena opción para aquellos pacientes con cáncer que padecen hipo intratable con un importante compromiso de su calidad de vida. Son eficaces aquellos procedimientos basados en la intervención del arco reflejo a nivel central o periférico. Para pacientes con tumores con compromiso de estructuras nerviosas, la resección quirúrgica podría brindar un alivio. Sin embargo, esto no será posible en la mayoría de los pacientes y aún más en aquellos con una expectativa de vida no tan amplia. Por esto, el bloqueo del espacio epidural cervical o próximo al nervio frénico con soluciones anestésicas como solución de lidocaína al 1,5%, es una opción óptima en estos pacientes. La ablación por radiofrecuencia, la electroestimulación frénica o vagal y la estimulación diafragmática transesofágica, han sido exitosamente reportadas[1],[7],[11]. También se han reportado un número pequeño de casos exitosos tratados con acupuntura o intervención psicológica si se considera causa ligada a estrés psicológico[11]. En la Tabla 2 se describen los medicamentos más utilizados para hipo intratable según su etiología.

Conclusiones

El hipo es una condición muy conocida, aunque sigue siendo una rareza médica, sobre todo puede ser considerado un reto cuando es persistente o intratable. Es importante clasificar el hipo dentro de la evolución en tiempo e intensidad, buscar minuciosamente en el interrogatorio y examen físico del pa-

ciente las posibles causas, y si es necesario, apoyo diagnóstico. En cuanto al tratamiento específico, hay un muy buen arsenal de fármacos que pueden mejorar el síntoma, siendo la metoclopramida y el baclofeno los medicamentos de elección de primera y segunda línea. Su abordaje terapéutico con alguna frecuencia es complejo en los pacientes con enfermedades neoplásicas o crónicas dadas las múltiples estructuras fisiológicas implicadas en su aparición. El impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente hace que sea fundamental investigar su etiología para encontrar la mejor estrategia de abordaje y así utilizar las diferentes medidas farmacológicas, no farmacológicas o intervencionistas que nos lleve a un resultado exitoso.

Referencias

1. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care*. 2018 Mar;8(1):1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28705925> <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2016-001264> PMID:28705925
2. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Adile C, et al. group), H. C. I. g. H. (2013). Orphan symptoms in advanced cancer patients followed at home. *Support Care Cancer*, 21(12), 3525–3528. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122405>. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2007-0>.
3. Smith HS, Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Care*. 2003 Mar-Apr;20(2):149–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12693648> <https://doi.org/10.1177/104990910302000214> PMID:12693648
4. Rizzo C, Vitale C, Montagnini M. Management of intractable hiccups: an illustrative case and review [Retrieved from]. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014 Mar;31(2):220–4. <https://doi.org/10.1177/1049909113476916> PMID:23408373
5. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Portales J. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012 Oct;15(10):1142–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22891647> <https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0087> PMID:22891647
6. Tegeler ML, Baumrucker SJ. Gabapentin for intractable hiccups in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2008 Feb-Mar;25(1):52–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18292481> <https://doi.org/10.1177/1049909107305657> PMID:18292481
7. Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Chronic Hiccups: an underestimated problem. *Anesth Analg*. 2017 Oct;125(4):1169–83. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002289> PMID:28759492
8. Porzio G, Aielli F, Verna L, Aloisi P, Galletti B, Ficorella C. Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: a 5-year experience. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Jul;33(4):179–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414106> <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181de8943> PMID:20414106
9. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer*. 2000 May;8(3):175–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10789956> <https://doi.org/10.1007/s005200050281> PMID:10789956
10. Khorakiwala T, Arain R, Mulsow J, Walsh TN. Hiccups: an unrecognized symptom of esophageal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2008 Mar;103(3):801. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18341501> https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01612_4.x PMID:18341501
11. Neuhaus T, Ko YD, Stier S. Successful treatment of intractable hiccups by oral application of lidocaine. *Support Care Cancer*. 2012 Nov;20(11):3009–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820843> <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1533-5> PMID:22820843
12. Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: a multicentre, randomised, controlled pilot study. *Intern Med J*. 2014 Dec;44 12a:1205–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069531> <https://doi.org/10.1111/imj.12542> PMID:25069531