



REVISIÓN

Estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico de hipo crónico intratable en pacientes con cáncer: una revisión panorámica

Bilena Margarita Molina¹, Angélica Fernández^{*2}, Ximena Rodríguez Cardona², Marta Ximena León³ y Miguel Zamir Torres⁴

¹Médico especialista en anestesiología y reanimación. Subespecialista en Dolor y Cuidado Paliativo. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC, Colombia. ²Residente primera especialidad programa Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad de La Sabana. Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC, Colombia. ³Médico especialista en anestesiología y reanimación. Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia. ⁴Médico especialista en Epidemiología. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá DC, Colombia.

Recibido el 1 de junio de 2023

Aceptado el 24 de septiembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Tratamiento, hipo, singultus, cáncer, cuidados paliativos.

Resumen

El hipo intratable constituye un síntoma infrecuente con un alto impacto en la calidad de vida de pacientes oncológicos, por lo que se considera útil realizar una investigación con el objetivo principal de describir la evidencia disponible relacionada con el tratamiento farmacológico y no farmacológico en pacientes con cáncer que cursan con hipo crónico intratable para la creación de guías clínicas. Se realizó una revisión panorámica de acuerdo con las directrices PRISMA (scoping review), que incluyó a pacientes con diagnóstico de cáncer y presencia de hipo intratable como síntoma referido, así como tratamientos farmacológicos y no farmacológicos empleados en el estudio. Se excluyeron aquellos artículos en los que no se hablaba de tratamiento para hipo intratable, artículos sin resumen, no disponibilidad de texto completo, el idioma diferente al inglés y español. En el análisis crítico de la literatura, se definieron variables en el tratamiento farmacológico y no farmacológico, con la opción segura de adicionar otras líneas de medicamentos o de manejo no farmacológico como el intervencionismo con radiofrecuencia del nervio frénico, resección quirúrgica cuando hay lesión causal, y como medida alternativa, la acupuntura. En situaciones de terminalidad y refractariedad, considerar inicio de sedantes. Finalmente, se requieren estudios de mayor evidencia que permitan comparaciones

*Autor para correspondencia:

Angélica María Fernández

Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Cl. 1 #9-85, Bogotá, Colombia

Correo electrónico: afernandezinfante@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.20986/medpal.2023.1418/2023>

e-ISSN: 2340-3292/© 2024 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

Pharmacological and non-pharmacological treatment strategies for chronic intractable hiccups in cancer patients: a scoping review

KEYWORDS

Treatment, hiccups,
singultus, cancer,
palliative care.

Abstract

Intractable hiccups constitute a rare symptom with a significant impact on the quality of life of oncology patients, making it necessary to conduct research with the main objective of describing the available evidence related to pharmacological and non-pharmacological treatments documented in cancer patients experiencing chronic intractable hiccups, aiming to create clinical guidelines. A panoramic review was carried out following the PRISMA guidelines (scoping review), which included patients diagnosed with cancer and experiencing intractable hiccups as a reported symptom, as well as pharmacological and non-pharmacological treatments used in the study. Articles that did not address treatment for intractable hiccups, those without abstracts, unavailable full text, articles in languages other than English and Spanish were excluded. In the critical analysis of the literature, variables were defined in pharmacological and non-pharmacological treatments, with the safe option of adding other lines of medication or non-pharmacological management, such as phrenic nerve radiofrequency intervention, surgical resection when there is a causal lesion, and as an alternative measure, acupuncture. In terminal and refractory situations, initiation of sedatives should be considered. Finally, further studies with higher evidence are required to enable comparisons.

Molina BM, Fernández A, Rodríguez Cardona X, Ximena León M, Zamir Torres M. Estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico de hipo crónico intratable en pacientes con cáncer: una revisión panorámica. *Med Paliat.* 2024;31:40-49.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que presentan hipo ven afectada su calidad de vida independientemente de la edad y la patología subyacente siendo el cáncer una de las causas más comunes y en la que mayor carga sintomática se llega a presentar¹. Este síntoma adicionalmente puede configurar una condición con mayor intensidad y con mayores dificultades de manejo, como es el momento en que se vuelve crónico (hipo crónico intratable), situación que se convierte en un reto para los intentos de manejo clínico². Dados los limitados estudios que se tienen disponibles respecto al manejo en esta población, esto marca la importancia de esta revisión panorámica, que tiene como objetivo describir la evidencia disponible relacionada con el tratamiento farmacológico y no farmacológico documentada en pacientes con cáncer que cursan con hipo crónico intratable con el fin de crear guías clínicas. Y como objetivos específicos están: identificar las estrategias de manejo farmacológico y no farmacológico del hipo crónico intratable en los pacientes con cáncer, caracterizar los efectos de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el control del hipo crónico intratable en pacientes con cáncer, evaluación de la metodología de los estudios incluidos para el análisis de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el control del hipo crónico intratable en pacientes con cáncer, planteando la siguiente pregunta de investigación: ¿cuál es la evidencia disponible relacionada con las estrategias de manejo farmacológico y no farmacológico en pacientes con cáncer que cursan con hipo crónico intratable?

MÉTODOS

Se realizó una revisión siguiendo las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR)³, en donde se llevó a cabo una búsqueda pareada en bases de datos como PubMed, Lilacs, Google scholar y EMBASE, con el fin de ser exhaustivos y cubrir América en general, Sudamérica específicamente, y Europa; además se contaba con acceso a dichas plataformas vía suscripción a la base de datos universitaria. Se formularon preguntas en base al formato PICO (paciente, intervención, comparación y resultado, por sus siglas en Inglés): Población: pacientes (niños y adultos) con cáncer que presentan hipo intratable; Intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el control del síntoma; Comparador: no aplica; Resultado: resolución del hipo intratable. Las referencias identificadas se importaron a la aplicación de Covidence [Online: <https://www.covidence.org/>]. Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes: a) los criterios de inclusión para la selección del título y el resumen de los artículos fueron poblaciones humanas en niños y adultos que presentan cáncer como diagnóstico y que tienen hipo intratable, y cualquier tipo de publicación (investigación original o revisiones panorámicas, sistemática, metaanálisis), sin límite de tiempo. b) Y los criterios de exclusión para la elección de los artículos fueron aquellos artículos en los que no se habla de tratamiento para hipo intratable, artículos sin resumen, no disponibilidad de texto completo, y el idioma diferente al inglés y español. El pro-

tocolo, la realización de la búsqueda, revisión y extracción de datos de la investigación se encuentran registrados en: Software de revisión sistemática Covidence, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Se realizaron 2 búsquedas en diferentes momentos, inicialmente el 24 de noviembre de 2021 y la última el 22 de marzo de 2022, como se describe en la Tabla I.

De la identificación inicial de los artículos, se realizó cribado y elegibilidad con la participación de 2 investigadores (AF y XR) y su elección fue aprobada por un tercer investigador (ZT).

En cuanto a la extracción de los datos, fue llevada a cabo por 2 investigadores de manera individual (AF y XR), se definieron las variables de interés aprobadas por los investigadores como: título del artículo, autores principales, país en el que se realizó, el tipo de estudio, revista de publicación y características metodológicas: si está definido el objetivo del estudio, el tipo de diseño, si informan o no fuentes de financiación, posibles conflictos de interés para los autores del estudio, descripción de la población, si está definida la búsqueda de investigación para ser replicada, los criterios de elegibilidad, método de reclutamiento de los participantes, número total de participantes; y características de la población de referencia como tipo de cáncer, tipo de tratamiento o de intervención, descripción de las dosis y vía de administración utilizadas y las reacciones adversas presentadas.

El análisis de la información se realizó de forma descriptiva, ahondando en las características de los artículos incluidos; la categorización de los resultados (autor principal, año de publicación, título, revista de publicación, país, centro de investigación) se llevó a cabo en tablas y gráficas (figuras) que se encuentran en la presente revisión, todo ello previo a la evaluación de la calidad de cada uno de los artículos incluidos en la revisión panorámica. Finalmente se describen los resultados en las categorías farmacológicas (monoterapia o multimodal) y no farmacológicas (acupuntura, bloqueo o radiofrecuencia de nervio frénico, resección quirúrgica, nebulización con solución salina, bloqueo epidural cervical continuo).

RESULTADOS

De las 471 referencias que se obtuvieron de la búsqueda de las diferentes bases de datos 32 eran duplicados reportados por la aplicación (Covidence), por lo que fueron eliminadas del cribado inicial. Posteriormente, entre los 439 estudios

restantes se realizó la selección de estudios de manera pareada, es decir por 2 revisores. Se descartaron 372 por título y resumen, quedando 67 estudios de texto completo evaluados para la elegibilidad según criterios de inclusión, 53 estudios fueron excluidos de acuerdo con la población, diseño del estudio, por resumen, idioma diferente al inglés y español o no tener disponibilidad del texto completo. Esto está representado en el diagrama de flujo PRISMA para revisión panorámica (Figura 1). De esta manera se incluyeron 14 estudios para revisión completa del artículo y análisis de calidad que se encuentran en la Tabla II. Adicionalmente, un tercer evaluador analizó la selección de los artículos, con lo cual se procedió a su descarga y a la lectura completa de cada uno de ellos, se hizo un resumen de los hallazgos a partir de un cuerpo de conocimiento heterogéneo y se identificaron las variables en el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la población y en los que se identificó resolución del síntoma.

La selección de los estudios incluidos se realizó a partir de una identificación, cribado general, escogencia a partir de los criterios de elegibilidad y finalmente los 14 estudios incluidos para el análisis crítico de la literatura.

Para el análisis crítico de la literatura, inicialmente se catalogó según la clasificación NHMRC (*National Health and Medical Research Council*), hallando en un 71,4 % un nivel IV y en un 28,6 % un nivel III-3.

En cuanto a los diseños de los estudios, se encuentra que el 43 % (6 estudios) son reportes de series de casos retrospectivos y el 14 % (2 estudios) son revisiones sistemáticas, realizados en su mayoría (8 estudios) en Estados Unidos (57,1 %), en países de Europa (14,3 %) como España e Italia, y un estudio multicéntrico (Estados Unidos, España, Barcelona y Vitoria).

El perfil de los pacientes mencionados en los estudios logra identificar a los pacientes con patología oncológica en cualquier estadio de la enfermedad.

En lo que respecta a las intervenciones farmacológicas empleadas en los estudios, se destacan por su frecuencia 6 estudios que describen el uso del haloperidol a dosis y vías de administración variables; al igual que la metoclopramida y la clorpromazina, que se emplearon en 6 estudios, respectivamente. Además, se incluyen el bloqueo nervioso del nervio frénico y el bloqueo epidural cervical continuo con bupivacaína al 0,25 % y un corticoides. Dentro del tratamiento farmacológico se describen las estrategias en la literatura como se muestra en la Figura 2.

En 5 estudios se menciona el uso de baclofeno en presentación oral (dosis titulables de 5-45 mg/día hasta 75 mg)^{1,2,4,6}.

Tabla I. Búsqueda en bases de datos.

PubMed	(((((Cancer)) OR (neoplasms)) AND (singultus)) OR (hiccup)) OR (hiccough)) AND (interventions)) AND (management)) AND (treatment)
Lilacs	Title, abstract, subject: Cancer OR neoplasms AND hiccup AND treatment OR management OR intervention
Google scholar	human cancer OR neoplasms AND hiccup AND singultus AND treatment OR management OR intervention cáncer humanos OR neoplasia AND hipo AND singulto AND tratamiento OR manejo OR intervención
EMBASE	human cancer AND intractable hiccups AND treatment

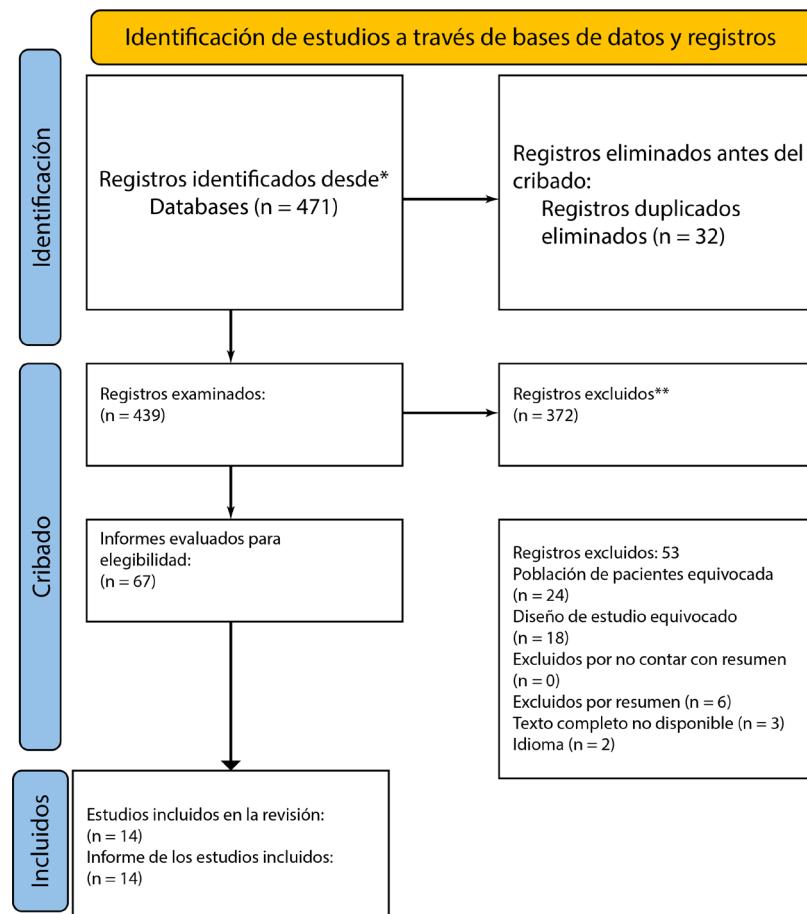


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para ScR (scoping review).

Tabla II. Banco de documentos de artículos seleccionados.

ID	Autor Año	Título	Fuente	Diseño del artículo	País de investigación
1	Jeon YS y cols. 2017	Management of hiccups in palliative care patients	BMJ Supportive & Palliative Care	Revisión de la literatura	Australia
2	Rousseau P. 1994	Hiccups in terminal disease	American Journal of Hospice and Palliative	Revisión de tema	Estados Unidos
3	Porzio G y cols. 2010	Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: A 5-year experience	Clinical Neuropharmacology	Reporte de serie de casos retrospectiva	Italia
4	Martínez Rey C y Villamil Cajoto I. 2007	Hipo (singultus): revisión de 24 casos	Revista Médica de Chile	Estudio retrospectivo con seguimiento prospectivo	España
5	Neuhaus T y cols. 2012	Successful treatment of intractable hiccups by oral application of lidocaine	Support Care Cancer	Reporte de serie de casos retrospectiva	Alemania
6	Kaneishi K y Kawabata M. 2013	Continuous subcutaneous infusion of lidocaine for persistent hiccup in advanced cancer	Palliative Medicine	Reporte de caso	Japón
7	Sanchack KE. 2004	Hiccups: When the diaphragm attacks	Journal of Palliative Medicine	Reporte de caso	Estados Unidos

(Continúa en la página siguiente)

8	Polito NB y Fellows SE. 2017	Pharmacologic interventions for intractable and persistent hiccups: A systematic review	The Journal of Emergency Medicine	Revisión sistemática	Estados Unidos
9	Calsina-Berna A y cols. 2012	Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review	Journal of Palliative Medicine	Revisión sistemática	Multicéntrico/ España y Estados Unidos
10	Ge AX y cols. 2010	Acupuncture treatment for persistent hiccups in patients with cancer	The Journal of Alternative and Complementary Medicine	Reporte de serie de casos retrospectiva	Estados Unidos
11	Dawley T y cols. 2019	Rapidly expanding pediatric post radiation brainstem cavernoma presenting with singultus	Cureus Journal of Medical Science	Reporte de caso	Estados Unidos
12	Arsanious D y cols. 2016	Ultrasound-guided phrenic nerve block for intractable hiccups following placement of esophageal stent for esophageal squamous cell carcinoma	Pain Physician Journal	Reporte de caso	Estados Unidos
13	Lee MH y cols. 2011	Clinical reasoning: A 44-year-old man with a 3-month history of hiccups	Neurology- AAN Enterprises	Reporte de caso	Estados Unidos
14	Groninger H y Cheng MJ. 2015	A case of persistent hiccups successfully managed with pregabalin	Progress in Palliative Care	Reporte de caso	Estados Unidos

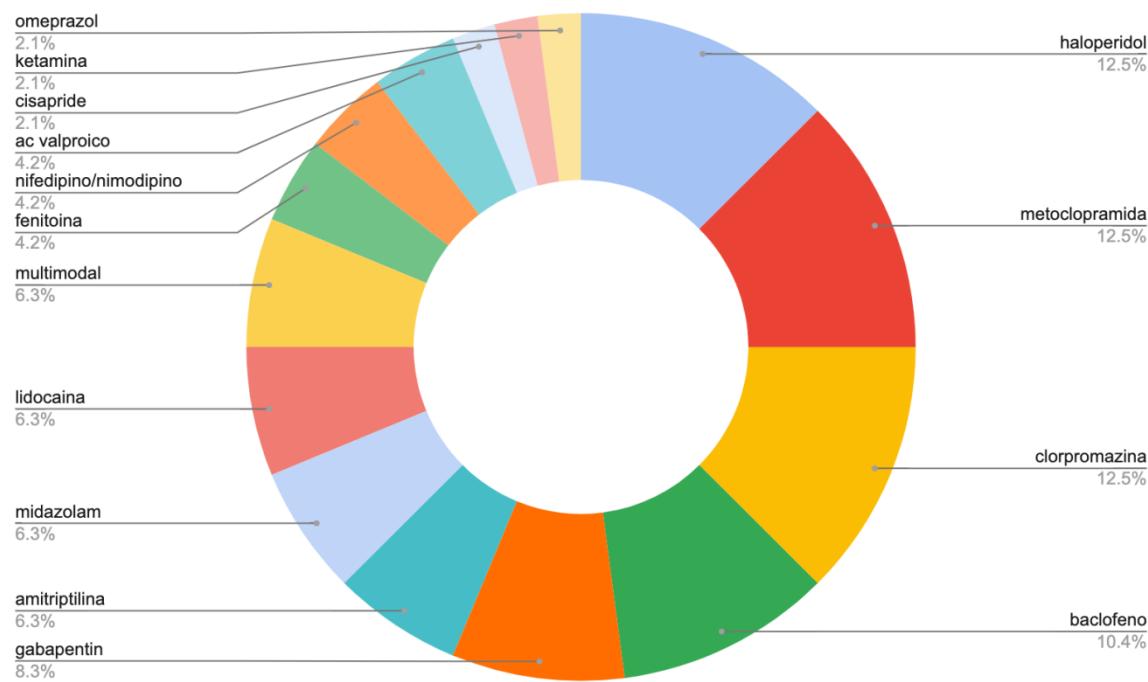


Figura 2. Frecuencia de uso de los diferentes fármacos en los estudios analizados.

La gabapentina se empleó en 4 estudios administrada por vía oral (dosis titulables vía oral de 300-1200 mg/día)^{1,4-6}. Además, se utilizaron en 3 estudios el manejo multimodal cuando la monoterapia no fue efectiva.

La amitriptilina usada en dosis de 10-100 mg/día por vía oral se menciona en 3 estudios^{2,4,5}, la lidocaína en presentación oral, subcutánea e intravenosa es descrita

en 3 estudios^{4,7,8}, y el midazolam, que se menciona en 3 estudios, se utilizó en distintos contextos clínicos, con diferentes dosis y vías de administración, en caso de refractariedad^{1,5,6}.

En lo que respecta a las intervenciones no farmacológicas, se dividen en acupuntura (medicina oriental), resección quirúrgica cuando hay una lesión causal, y manejo interven-

cionista como ablación del nervio frénico por radiofrecuencia con solución de 4 ml de bupivacaína al 0,25 % con 40 mg de depomedrol⁹⁻¹⁵.

En relación con el manejo multimodal, se recomienda baclofeno y gabapentina; baclofeno/cisaprida más omeprazol; otra opción: baclofeno más lidocaína al 2 %; y finalmente clorpromazina, haloperidol y dexametasona^{5-7,16-18}. Teniendo en cuenta el rango terapéutico y la idiosincrasia del individuo, se debe tener precaución en el inicio y titulación de los medicamentos.

Otra categorización es la relativa a los efectos adversos al manejo. En 5 estudios describen reacciones adversas al medicamento según su gravedad, clasificadas como no graves (debilidad muscular, ortostatismo, confusión, efectos extrapiramidales dependientes de la dosis, fatiga, mareo, constipación); y según su esperabilidad: tipo A (esperables, suelen ser frecuentes y no graves) como la somnolencia, y con el uso de midazolam ante refractariedad del síntoma, se presentó sedación, hipotensión y depresión respiratoria. En 3 estudios describen que no se reportó ninguna reacción con el uso de lidocaína administrada por vía oral e intravenosa, ni con la acupuntura.

DISCUSIÓN

Singultus, o hipo, se deriva de la palabra latina “singult”, que significa “el acto de intentar atrapar la respiración mientras sollozo”^{7,19}. La mayoría de los episodios de hipo son benignos, de inicio agudo y autolimitados, y generalmente cesan en cuestión de minutos. Sin embargo, la cronificación del síntoma está presente en varias patologías crónicas, entre las cuales se encuentra el cáncer avanzado, manifestándose como síntoma inicial en algunos casos⁶. La prevalencia de hipo de origen diferente al sistema nervioso central (SNC) es más alta en hombres que en mujeres con relación al hipo de origen en SNC. No se ha documentado ninguna variación racial, geográfica o socioeconómica en el hipo. En general, se notificó que la prevalencia del hipo en el cáncer avanzado es del 3-5 %¹⁹. En cuanto a la prevalencia en enfermedad maligna, es más común en enfermedades gastrointestinales y del SNC. El hipo intratable es 5 veces más probable en hombres que en mujeres²⁰⁻²². Asimismo se estima que en la población de cuidados paliativos se encuentra en el 2-27 % de los pacientes²³. Del 1-9 % de los pacientes con cáncer avanzado pueden presentar hipo como síntoma en algún momento de la enfermedad¹ y esta incidencia puede ascender en pacientes tratados con dexametasona como parte de su tratamiento oncológico hasta el 42 %²⁴.

En lo que se refiere a la carga sintomática en los pacientes que cursan con hipo intratable en el contexto de cuidados paliativos se incluyen: la anorexia, pérdida de peso, fatiga, privación del sueño, deterioro nutricional, así como compromiso en la salud mental como ansiedad y depresión, y neumonía que puede llegar a ser fatal²⁵⁻²⁹. Cuando es persistente y grave, el hipo puede interferir con la alimentación y contribuir a la caquexia, promover la deshidratación, el retardo en la curación de heridas, y precipitar o exacerbar el dolor en las metástasis óseas como en la reja costal y la columna vertebral²⁶. Por lo anterior, esta población tiene un impacto negativo en la calidad de vida.

El hipo se clasifica en hipo agudo (duración inferior a 48 h), que se debe habitualmente a causas benignas; hipo mantenido (duración superior a 48 h), que se denomina persistente, y aquel que persiste más de 2 meses se considera intratable y se denomina singultus^{5,9, 21,22,30,31}.

La causa más frecuente de hipo intratable se observa más a menudo en pacientes con cáncer, principalmente cáncer avanzado debido a la afectación de cualquier parte del arco reflejo del hipo, ya sea por el tumor, ya sea por causa farmacológica, hecho explicado por los transmisores implicados en la patogenia del hipo²⁹. Las causas más comunes en cuidados paliativos se pueden clasificar en: de origen central, como las lesiones vasculares, estructurales y desmielinizantes del SNC; de origen periférico, como las enfermedades infecciosas, gastrointestinales o por toxicidad; y trastornos metabólicos, desequilibrio hidroelectrolítico, farmacológicas y psicogénas^{20,26, 27,32,33}.

Lo reportado en la literatura está enfocado en el paciente hospitalizado y en el paciente que se encuentra al final de la vida (hospitalario y domiciliario) y su abordaje debe ir encaminado a descartar causas probables y reversibles, por lo que se deben descartar en primera instancia (desequilibrio hidroelectrolítico, trastornos metabólicos, enfermedades infecciosas y causas farmacológicas). Posteriormente, se deben valorar causas como esofagitis, malignidad gastrointestinal y del SNC^{6,26}.

Cabe recordar que la causa más común en cáncer es multifactorial e irreversible, por eso es necesario intentar el tratamiento farmacológico, incluso en la preparación de una posible cirugía curativa⁶.

Si se realiza un primer acercamiento, el enfoque clínico debe ser práctico, dirigido e individual que incluya una historia clínica completa, examen físico y pruebas de laboratorio que comprendan un recuento sanguíneo completo, estudios renales y electrolíticos (incluido el calcio) y cualquier otro estudio que pueda indicarse a partir de los hallazgos positivos en la historia de su enfermedad^{9,26}.

Existen maniobras físicas para resolver el hipo con una explicación en el mecanismo en el que puede actuar, sin embargo, en la última revisión sistemática de la literatura realizada en el año 2020 concluyen que existen pruebas limitadas que respalden las intervenciones no farmacológicas para el hipo en adultos³⁴. En la Tabla III se recogen y describen los medicamentos reportados en la literatura.

Unidad de cuidados intensivos: el empleo de presión positiva continua en las vías respiratorias y la ventilación de soporte de presión pueden detener el hipo en estos pacientes. En el artículo de revisión de Rajagopalan y cols. se describe cómo estudios previos demostraron que aumentar la presión inspiratoria máxima a 30-40 cmH₂O detuvo inmediatamente el hipo durante un procedimiento quirúrgico³⁵.

Intervencionismo: el bloqueo epidural cervical continuo a nivel de C5-5 tiene una tasa de remisión exitosa, por lo cual es un tratamiento eficaz para el hipo intratable²⁰. Bloqueo del nervio frénico guiado por ultrasonido^{12,13}. El bloqueo aferente vagal izquierdo a través de la estimulación nerviosa podría aplicarse al hipo intratable relacionado con el accidente cerebrovascular después de la falla del bloqueo del nervio frénico. En un reporte de caso describen bloqueo por radiofrecuencia con infusión de lidocaína al 1 %, 55 cc; 2 semanas después iniciaron pulsos de radiofrecuencia (8 min-45 volts-longitud de onda de 20 ms)

Tabla III. Fármacos disponibles, dosis y vías de administración.

Fármaco	Dosis y vía de administración	ID
Baclofeno	5-75 mg v.o. al día	1,2,7,8,9
Haloperidol	1-5 mg v.o./i.m./i.v. cada 4-12 h	1,2,4,7,8,9
Metoclopramida	10-40 mg v.o. al día o dividido en 2-3 dosis al día	1,2,4,7,8,13
Cisaprida	10-20 mg v.o. cada 12 h	2
Pregabalina	25-50 mg v.o. cada 12 h	14
Gabapentina	100-300 mg v.o. (hasta 1200 mg/día) al día o dividido en 3 dosis al día	1,3,8,9
Amitriptilina	10-100 mg v.o. cada día	2,7,8
Carbamazepina	200 mg cada 12 horas	2
Ácido valproico	15 mg/kg/día v.o. (Hasta dosis de 250 mg) cada día	2,8
Fenitoína	15-20 mg/kg v.o. /i.v. cada 12-24 h	2,7
Metilfenidato	5 mg v.o. cada 12 h	9
Amantadina	100 mg v.o. cada día	9
Midazolam	10mg hasta 120 mg i.v./s.c. en infusión	1,8,9
Lidocaína	1-2 mg/kg i.v./s.c. infusión	7,6
Lidocaína gel al 2 %	5 ml v.o. 2-3 veces al día	5

i.m.: intramuscular. i.v.: intravenosa. s.c: subcutánea. v.o.: vía oral.

con mejoría significativa, por lo que se añade gabapentina 300 mg por vía oral cada 12 horas con mejoría total de la sintomatología⁷.

La acupuntura se ha empleado para tratar el hipo intratable en diferentes estudios y han demostrado que es una terapia costo efectiva y eficaz en el tratamiento del hipo persistente en pacientes con cáncer^{10,13}.

Tratamiento quirúrgico: existen reportes de casos en los que se logra un diagnóstico y posterior resección completa del mismo, que resuelve el síntoma^{11,12,16,20}. Esto se observa especialmente en los pacientes con lesiones malignas del SNC puesto que cualquier alteración estructural que intervenga en las vías del desarrollo (fisiopatología) del síntoma al ser intervenido resultará en el control del mismo.

Tras el análisis de los estudios seleccionados por criterios de elegibilidad, se describen los posibles abordajes para el control del hipo intratable en cáncer, de acuerdo con la estrategia de búsqueda planteada inicialmente: respecto a las intervenciones farmacológicas empleadas en los estudios, se destacan por su frecuencia el uso del haloperidol, la metoclopramida y la clorpromazina, siendo concordante el uso de estos medicamentos con la fisiopatología del hipo. No obstante, hay que tener presente que este último medicamento fue revocado por la FDA en hipo, citando sus efectos secundarios graves³⁵.

En cuanto a las intervenciones no farmacológicas, como la resección quirúrgica cuando existe una lesión causal del síntoma, son siempre la primera línea de tratamiento en estos casos^{25,35}. La acupuntura se emplea como medida segura y alternativa al tratamiento farmacológico, y dentro del

manejo intervencionista se realiza usualmente la ablación del nervio frénico por radiofrecuencia cuando el manejo farmacológico no es efectivo^{10,12,13}.

En los casos descritos de la literatura (14 artículos seleccionados) y analizados en este estudio, encontramos la resolución del síntoma en el 100 % y sin reacciones adversas graves asociadas que interfieran en el tratamiento de los pacientes.

La calidad de los estudios incluidos en esta revisión se ve afectada dado el tipo de estudio que en su mayoría son reportes o serie de casos, en donde se encuentra su limitación: muestras pequeñas, no contar con estudios de comparación y control de estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Dado que es una patología en la que su prevalencia es baja, resulta difícil llevar a cabo estudios de tipo ensayo clínico de alta calidad al no contar con una población significativa, por lo cual se propone la realización de estudios multicéntricos en centros especializados en patología oncológica.

Después del análisis y la revisión de las bases de datos, se encuentra un vacío en la literatura dado que no hay reportes o estudios donde se pueda evaluar o comparar los tratamientos en la población a estudio, lo que hace limitada la evidencia que pueda llevar a dar recomendaciones para un tratamiento específico para la resolución del hipo intratable.

En la revisión sistemática de Calsina-Berna y cols.⁶ del año 2012 se menciona la utilidad de maniobras populares para el manejo de hipo, sin embargo, no hay ningún sustento en la literatura reciente que avale su uso.

Se ha encontrado diferencia con la revisión sistemática de Polito y Fellows⁵ del año 2017 con revisión de la literatura hasta julio de 2016, los cuales mencionan como primera

línea de manejo la clorpromazina, aunque, ya es conocido que en agosto de 2016 se revocó su uso por parte de la FDA.

En ambas revisiones mencionan el uso de amitriptilina, baclofeno y gabapentina en monoterapia o concomitantemente dentro de las estrategias de manejo más usadas en pacientes con cáncer; con el registro de un estudio comparativo entre metoclopramida y placebo en pacientes con cáncer, encontrando una diferencia significativa a favor del fármaco para control del síntoma⁵, fármacos que encontramos mencionados frecuentemente en el manejo de síntomas en nuestro estudio.

Un dato interesante es que, a diferencia de las revisiones sistemáticas incluidas^{5,6} en este estudio; encontramos el uso de acupuntura e intervencionismo como alternativa segura y eficaz en el control del hipo intratable en cáncer.

En la Figura 3 se propone un esquema de las posibles estrategias de tratamiento de hipo crónico intratable en pacientes con cáncer que puede ser base para una guía de manejo clínico práctico de este síntoma, de acuerdo con los 14 artículos analizados en esta revisión.

Los estudios encontrados en la literatura que cumplen con los criterios de elegibilidad son de baja evidencia, con limitaciones en el tipo de población lo cual dificulta homogeneizar los resultados.

El resultado de la extracción de datos y el análisis de la literatura permiten categorizar por frecuencia los medicamentos empleados. La propuesta de líneas de tratamiento para el hipo intratable en cáncer es importante para la generación de guías clínicas en el hipo crónico intratable en pacientes con cáncer que permitan comparaciones.

De acuerdo con el estado general del paciente, se propondrá las indicaciones y las limitaciones en la búsqueda activa de la etiología del síntoma, haciendo mayor énfasis en el control del mismo, con intervenciones y medidas menos invasivas que busquen mejorar la calidad de vida en el paciente con cáncer avanzado.

Agotando siempre en primera instancia el tratamiento farmacológico, con la opción segura de añadir otras líneas de medicamentos con diferentes mecanismos de acción que permitan un manejo multimodal, y como segunda instancia, se encuentra el manejo intervencionista con radiofrecuencia del nervio frénico teniendo en cuenta el recorrido neuroanatómico en la fisiopatología del hipo. Como manejo alternativo se encuentra la acupuntura como medida eficaz y segura. Queda revocada finalmente la clorpromazina como opción terapéutica por sus efectos secundarios graves. Y, por último, en situaciones de terminalidad y refractariedad sintomática, considerar sedantes como midazolam.

CONCLUSIÓN

El resultado de la extracción de datos y el análisis de la literatura permiten categorizar por frecuencia los medicamentos empleados en el hipo crónico intratable en pacientes con cáncer que pueden ser importantes para la generación de guías clínicas.

Se identifican manuscritos con bajo nivel de evidencia por el tipo de publicación, y la baja incidencia mundial podría

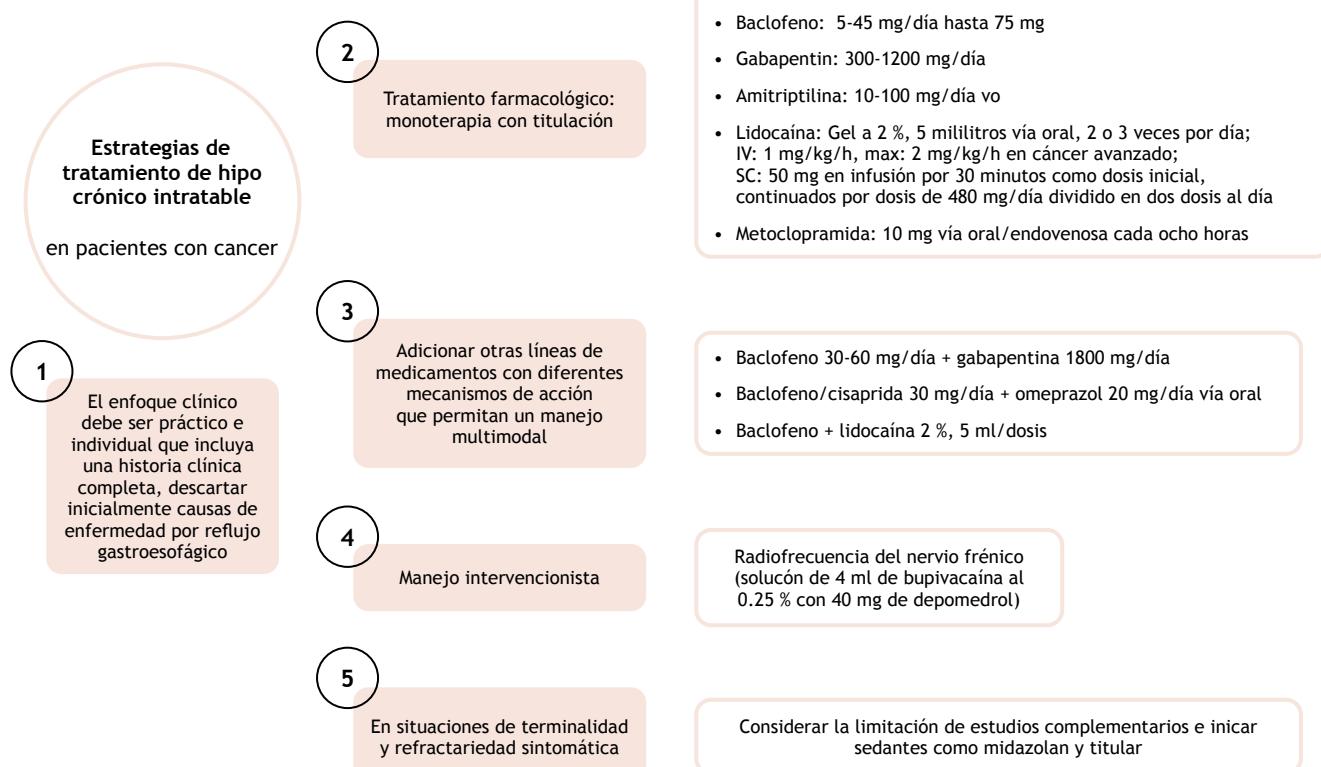


Figura 3. Propuesta de las estrategias de tratamiento de hipo crónico intratable en pacientes con cáncer.

estar en relación con el desconocimiento de las consecuencias en el deterioro funcional del hipo intratable en pacientes con enfermedad oncológica o déficit en el registro. Para mejorar la calidad de la evidencia sobre el tema, se puede pensar en realizar estudios originales que tengan en cuenta la posibilidad de llevar a cabo estudios multicéntricos o transnacionales.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

No se proporcionó financiación para este documento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen otros intereses en competencia que declarar.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

BM: lideró el desarrollo de este documento y conceptualizó la idea de un documento sobre las indicaciones para las revisiones de alcance. Proporcionó la aprobación final para la presentación.

AF: contribuyó conceptualmente al documento y escribió secciones de este. Proporcionó la aprobación final para la presentación.

XR: contribuyó conceptualmente al papel y escribió secciones del papel. Proporcionó la aprobación final para la presentación.

ZT: contribuyó conceptualmente al papel, y revisó y suministró comentarios sobre todos los borradores. Proporcionó la aprobación final para entregar.

ML: contribuyó conceptualmente al documento y revisó y aportó comentarios sobre todos los borradores. Proporcionó aprobación y aliento para el trabajo para proceder. Proporcionó la aprobación final para la presentación.

REFERENCIAS

1. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8:1-6.
2. Rousseau P. Hiccups in terminal disease. *Am J Hosp Palliat Med*. 1994;11:7-10.
3. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467-73.
4. Sanchack KE. Hiccups: When the Diaphragm Attacks. *J Palliat Med*. 2004;7:870-3.
5. Polito NB, Fellows SE. Pharmacologic Interventions for Intractable and Persistent Hiccups: A Systematic Review. *J Emerg Med*. 2017;53:540-9.
6. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Porta-Sales J. Treatment of Chronic Hiccups in Cancer Patients: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2012;15:1142-50.
7. Neuhaus T, Ko YD, Stier S. Successful treatment of intractable hiccups by oral application of lidocaine. *Support Care Cancer*. 2012;20:3009-11.
8. Kaneishi K, Kawabata M. Continuous subcutaneous infusion of lidocaine for persistent hiccup in advanced cancer. *Palliat Med*. 2013;27:284-5.
9. Martínez Rey C, Villamil Cajoto I. Hipo (singultus): revisión de 24 casos. *Rev Médica Chile*. 2007;135.
10. Ge AX, Ryan ME, Giaccone G, Hughes MS, Pavletic SZ. Acupuncture Treatment for Persistent Hiccups in Patients with Cancer. *J Altern Complement Med*. 2010;16:811-6.
11. Dawley T, Rajah G, Kupsky W, Haridas A. Rapidly Expanding Pediatric Post Radiation Brainstem Cavernoma Presenting with Singultus. *Cureus*. 2019;11(2).
12. Arsanous D. Ultrasound-Guided Phrenic Nerve Block for Intractable Hiccups following Placement of Esophageal Stent for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Pain Physician*. 2016;4;19:E653-6.
13. Li XB, Wu DJ, Yang MC. Acupuncture for hiccups: A systematic review protocol of high-quality randomized trials. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(51):e18343.
14. Lee MH, Pritchard JM, Weiner WJ. Clinical Reasoning: A 44-year-old man with a 3-month history of hiccups. *Neurology*. 2011;77:e145-8.
15. Groninger H, Cheng MJ. A case of persistent hiccups successfully managed with pregabalin. *Prog Palliat Care*. 2015;23: 224-6.
16. Öztürk O, Yavuz E, Yazıcıoğlu B, Uzuner B. Treatment of Resistant Idiopathic Hiccups with Pulse Radio Frequency on Phrenic Nerve and Gabapentin: A Case Report. *Niger J Clin Pract*. 2017;20:910-3.
17. Porzio G, Aielli F, Verna L, Aloisi P, Galletti B, Ficarella C. Gabapentin in the Treatment of Hiccups in Patients With Advanced Cancer: A 5-Year Experience. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33: 179-80.
18. Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Chronic Hiccups: An Underestimated Problem. *Anesth Analg*. 2017;125:1169-83.
19. Smith HS, Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population. *Am J Hosp Palliat Med*. 2003;20: 149-54.
20. Maréchal R, Berghmans T, Sculier J. Successful treatment of intractable hiccup with methylphenidate in a lung cancer patient. *Support Care Cancer*. 2003;11:126-8.
21. Loomba V, Gupta M, Kim D. Persistent Hiccups With Continuous Intrathecal Morphine Infusion. *Clin J Pain*. 2012;28:172-4.
22. Benyakorn S. Aripiprazole-induced persistent hiccups: a case report. *J Med Assoc Thai*. 2017;100:S212-S215.
23. Abbasi A, Roque-Dang CM, Malhotra G. Persistent Hiccups After Interventional Pain Procedures: A Case Series and Review. *PM&R*. 2012;4:144-51.
24. Kang JH, Hui D, Kim MJ, Kim HG, Kang MH, Lee GW, et al. Corticosteroid Rotation to Alleviate Dexamethasone-Induced Hiccup: A Case Series at a Single Institution. *J Pain Symptom Manage*. 2012;43:625-30.
25. Chang FY, Lu CL. Hiccup: Mystery, Nature and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18:123-30.
26. Rousseau P. Hiccups in Patients with Advanced Cancer: a Brief Review. *Prog Palliat Care*. 2003;11:10-2.
27. Thompson DF, Brooks KG. Gabapentin Therapy of Hiccups. *Ann Pharmacother*. 2013;47:897-903.
28. Jeong JH, Im SB, Shin DS, Hwang SC, Kim BT. Intractable hiccups caused by syringobulbia and syringomyelia associated with intramedullary spinal hemangioblastoma. *Eur Spine J*. 2015;24:614-8.
29. Adam E. A Systematic Review of the Effectiveness of Oral Baclofen in the Management of Hiccups in Adult Palliative Care Patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2020;34: 43-54.
30. Alonso-Navarro H, Rubio L, Jiménez-Jiménez FJ. Refractory Hiccup: Successful Treatment With Gabapentin. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(3):186-7.
31. Walker P, Watanabe S, Bruera E. Baclofen, A Treatment for Chronic Hiccup. *J Pain Symptom Manage*. 1998;16:125-32.

32. Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: a multicentre, randomised, controlled pilot study: Metoclopramide for intractable hiccups. *Intern Med J.* 2014;44:1205-9.
33. Campbell P, Janak S, Hilas O. Gabapentin for the Treatment of Persistent Hiccups. *Consult Pharm.* 2014;29:408-12.
34. Kako J, Kajiwara K, Kobayashi M. Traditional Influences Within Studies of Nonpharmacological Interventions for Hiccups in Adults: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60:e34-7.
35. Rajagopalan V, Sengupta D, Goyal K, Dube SK, Bindra A, Kedia S. Hiccups in neurocritical care. *J Neurocritical Care.* 2021;14:18-28.

Anexo. Efectos adversos asociados al medicamento en los estudios analizados.

ID	Medicamento/ Intervención	Efectos adversos
1	Manejo farmacológico múltiple Baclofeno, haloperidol, metoclopramida, clorpromazina, gabapentina, midazolam	Sedación, reportado para cualquiera de los tratamientos
2	Manejo farmacológico múltiple Baclofeno, haloperidol, metoclopramida, cisaprida, clorpromazina, fenitoína, ac valproico, carbamazepina, amitriptilina	No reportados
3	Gabapentina	Somnolencia transitoria
4	Manejo farmacológico múltiple Clorpromazina, haloperidol, metoclopramida, dexametasona	No reportados
5	Lidocaína	No reportados en pacientes dado por vía oral
6	Lidocaína	Ninguno reportado
7	Manejo farmacológico múltiple Baclofeno, haloperidol, metoclopramida, clorpromazina, fenitoína, amitriptilina, lidocaína, ketamina	No reportados
8	Manejo farmacológico múltiple	Amitriptilina (somnolencia, ideación suicida) Baclofeno (debilidad muscular, sedación confusión) Gabapentina (somnolencia, sedación) Haloperidol (ortostatismo y efectos extrapiramidales dosisdependiente) Metoclopramida (somnolencia, mareo, fatiga, estreñimiento) Midazolam (sedación, hipotensión depresión respiratoria) Nifedipina/Nimodipino (ninguno reportado) Ofanadrina (ninguno reportado) Ácido valproico (efectos antiagregación plaquetaria)
9	Fármacos multimodal y no farmacológicos	Baclofeno, haloperidol, clorpromazina, metilfenidato, amantadina, nifedipina, gabapentina, midazolam ** Sedación*** Cirugía, nebulización, acupuntura **No reportados**
10	Acupuntura	No se produjeron eventos adversos graves
11	Resección quirúrgica	Propios del POP, hemorragia en SNC
12	Bloqueo nervio frénico	Ninguno reportado
13	1- Clorpromazina 2- Metoclopramida	1- Hipotensión, somnolencia, poco frecuente reacciones distónicas agudas 2. Disquinesia
14	Pregabalina	No fueron reportados en el caso. Más común, reportado somnolencia