

HIPO (SINGULTO) PERSISTENTE COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA INICIAL DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2

CARLOS E. MAMANI^{1, 2}, MIGUEL H. PALAFOX RODRÍGUEZ¹, SILVIA B. MAMANI¹, PASCUAL R. VALDEZ², ROBERTO LICCIARDI¹

¹Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, ²Carrera de Medicina, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de La Matanza, San Justo, Provincia de Buenos, Argentina

Resumen La infección por SARS-CoV-2 se presenta generalmente como un síndrome respiratorio agudo, caracterizado por fiebre, tos, odinofagia y disnea. Sin embargo, desde el comienzo de la pandemia, a fines del año 2019, fueron reportados otros síntomas menos frecuentes, como manifestación inicial de la enfermedad, entre ellos la aparición de hipo (singulto). Se describe el caso de un varón de 62 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia cardíaca, que sufrió hipo persistente como primer síntoma de COVID-19, seguido de síntomas respiratorios. Luego de efectuado el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, el paciente fue hospitalizado y recibió el tratamiento correspondiente. El singulto mejoró parcialmente con el uso de fármacos anti-dopaminérgicos (metoclopramida) y desapareció al sexto día de internación. Se requirió la corrección de la glucemia con insulina corriente. Evolucionó favorablemente y fue externado luego de 14 días de hospitalización.

Palabras clave: hipo, singulto, COVID-19, SARS-CoV-2

Abstract *Persistent hiccup as initial clinical manifestation of SARS-CoV-2 infection.* SARS-CoV-2 infection usually manifests as an acute respiratory syndrome, characterized by fever, cough, sore throat and dyspnea. Nonetheless, since the beginning of the pandemic in December 2019, less frequent initial symptoms were reported, as the sudden appearance of hiccups (singultus). We describe a clinical case of a 62-year-old male with a medical history of arterial hypertension, diabetes and chronic cardiac insufficiency, who complained of persistent hiccups as initial manifestation of COVID-19, followed by respiratory symptoms. After the SARS-CoV-2 infection diagnosis was made, the patient was hospitalized, receiving the corresponding treatment. The singultus partially improved with dopaminergic antagonists and it disappeared on the sixth day of hospitalization. Glycemic correction with regular insulin was required. He presented a favorable outcome, being discharged after 14 days of hospitalization.

Key words: hiccup, singultus, COVID-19, SARS-CoV-2

Desde su irrupción en diciembre de 2019, la enfermedad por SARS CoV-2 desarrolla, en la mayoría de los casos, un síndrome respiratorio agudo caracterizado por fiebre, tos, odinofagia, disnea y cefalea¹. Sin embargo, se han descrito otras manifestaciones clínicas como presentación inicial de la enfermedad, entre ellas los síntomas gastrointestinales y los neurológicos². Su frecuencia es menor y, si no son reconocidos, se incrementa el riesgo de sub-diagnóstico de COVID-19. Uno de ellos, el singulto (hipo), puede motivar por sí mismo la consulta médica³⁻⁷.

El singulto es un síntoma resultante de la contracción súbita, espasmódica e involuntaria del diafragma y de

los músculos intercostales, asociada al cierre de la glotis. Generalmente, su duración es limitada, denominándose persistente cuando dura más de 48 horas, lo cual obliga a descartar la existencia de una enfermedad orgánica subyacente⁸. Si bien las enfermedades gastrointestinales constituyen una importante causa de singulto, las infecciones pulmonares también pueden producirlo. En este caso, es posible que se desencadene por irritación del nervio frénico y de su rama pericárdica, ubicados respectivamente sobre la porción superior del diafragma y en el borde cardíaco derecho. En la época previa a la pandemia por SARS-CoV-2, existía escasa bibliografía sobre el singulto como manifestación inicial de la neumonía⁸.

El mecanismo por el que el SARS-CoV-2 produce este síntoma no sería único. La inflamación del tejido pulmonar cercano al diafragma podría, por irritación nerviosa, provocar el hipo^{8, 9}. Los virus respiratorios, como Coronavirus, tienen la capacidad de alcanzar el sistema nervioso, ya

Recibido: 2-VII-2021

Aceptado: 10-III-2022

Dirección postal: Carlos E. Mamani, Dr. Juan Felipe Aranguren
2701,1406 Buenos Aires, Argentina
e-mail: carlosmamani1981@gmail.com

sea por vía hemática o por propagación neural. En este último caso, debido a la polarización neuronal, se facilita el transporte a través de proteínas como la dineína y la kinesina, conocidas como blancos de acción viral. Una vez en el tejido nervioso, se produce la alteración de la funcionalidad neuronal¹⁰. Existe evidencia de diseminación viral, en modelos murinos, desde el bulbo olfatorio hacia el tronco del encéfalo. Este neurotropismo afectaría áreas específicas del tronco encefálico relacionadas con el control respiratorio. Dicho compromiso neurológico directo podría producirse en seres humanos, por medio de la acción citopática, o bien, por la activación de las citocinas inflamatorias en el parénquima encefálico¹¹. En este punto, resulta importante el rol del receptor de angiotensina, de distribución amplia en el sistema nervioso y que es utilizado por el virus para su unión a las células. Por último, se postulan otras causas de singulto en el contexto de la infección, como los desórdenes hidroelectrolíticos, las alteraciones renales, la gastritis y la hepatitis, en este último caso por irritación diafragmática, de manera similar a la provocada por las infecciones respiratorias^{9, 12}.

A continuación, se describe y discute el caso clínico de un paciente que contrajo una infección por SARS-CoV-2, cuyo primer síntoma fue singulto persistente.

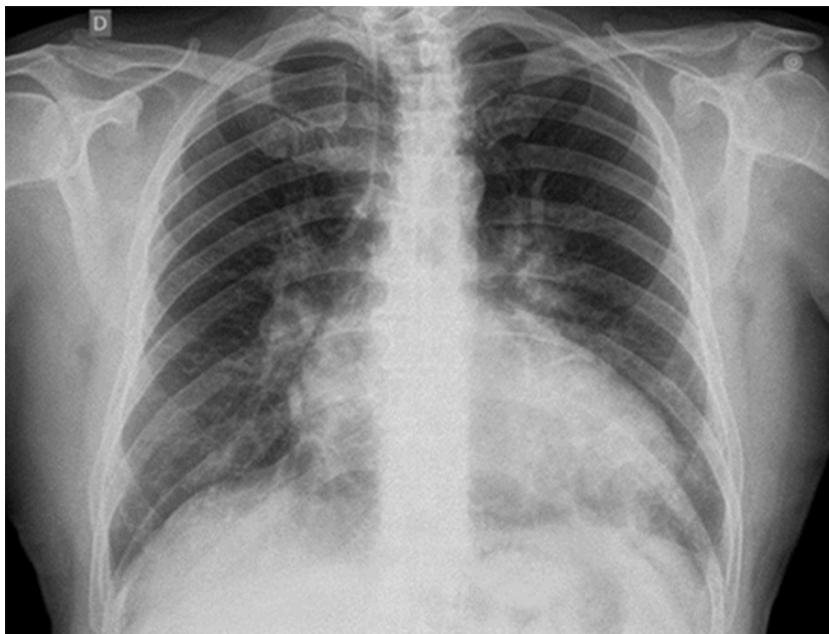
Caso clínico

Varón de nacionalidad venezolana y 62 años de edad. Como antecedentes médicos, presentaba diabetes tipo 2, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca crónica de posible etiología isquémica necrótica, siendo su medicación habitual

enalapril, bisoprolol y metformina. Su pierna izquierda había sido amputada debido a vasculopatía arterial periférica. Ingresó a la consulta en el departamento de emergencias por hipo persistente por cinco días, cuyo comienzo fue súbito, constante en su evolución y sin afectar el desenvolvimiento de sus actividades diarias. A las 48 horas del inicio del hipo, el paciente comenzó con tos seca progresiva. A las 96 horas desde la aparición del hipo, experimentó astenia y, al día siguiente, desarrolló disnea súbita de clase funcional II según la clasificación de *New York Heart Association*, que motivó la consulta correspondiente.

Al examen físico se encontraba lúcido y con estabilidad hemodinámica. Por su parte, el examen respiratorio revelaba un tórax elástico sin alteraciones en la percusión y presentaba buena entrada de aire bilateral. Empleaba mínimamente la musculatura intercostal, en especial cuando el hipo se acentuaba. A la auscultación, se percibían rales crepitantes aislados con predominio del lado izquierdo. Sus signos vitales fueron los siguientes: temperatura axilar 36.7 °C, frecuencia respiratoria de 20 ciclos/minuto, frecuencia cardíaca 80 latidos/minuto, presión arterial de 130/80 mmHg y saturación medida por oximetría de 94%. La radiografía de tórax mostró la existencia de cardiomegalia, sin lesiones significativas en campos pulmonares (Fig. 1). No se realizó radioscopia. Se efectuó un hisopado nasofaríngeo para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (búsqueda de antígeno por inmunocromatografía), que arrojó un resultado positivo. Los valores de los estudios complementarios de laboratorio fueron: Hto 34%, Hb 12.3 g/dl, leucocitos 5300/mm³ (84% de neutrófilos), plaquetas 252000/mm³, glucemia 186 mg/dl, urea 68 mg/dl, creatinina 1.22 mg/dl, aspartato aminotransferasa 27 UI/l, alanino aminotransferasa 13 UI/l, bilirrubina total 0.65 mg/dl, sodio 131 mmol/l, potasio 5 mmol/l, cloro 96 mmol/l, CK total 236 UI/l, CK MB 23 UI/l, LDH 872 UI/l, ferritina 1750 ng/ml, proteína C reactiva 9 mg/l, dímero D 2225 ng/ml y ProBNP 12215 pg/ml (valor normal 50-75 años: 900 pg/ml). La gasometría arrojó los siguientes resultados pH: 7.318, pCO₂: 46.8 mmHg, pO₂: 74 mmHg, HCO₃: 23.5 mmol/l y EB -2.7. El electrocardiograma mostró ondas Q patológicas en cara anterior.

Fig. 1.- Radiografía de tórax frente



Aplicando la escala de gravedad clínica CURB-65, su puntuación era 1. Se decidió la internación en sala general. El tratamiento instaurado consistió en antibioticoterapia (claritromicina y ampicilina subactam, los cuales fueron suspendidos prontamente), heparina no fraccionada en dosis subcutánea diaria de 5000 UI cada 12 horas, como profilaxis antitrombótica, oxigenoterapia con cánula nasal (5 litros/minuto, FI O₂ de 40%) y ajuste de la hidratación para tratar la hiponatremia leve. El tratamiento sintomático del hipo se realizó con metoclopramida (antagonista dopaminérgico), a una dosis diaria intravenosa de 10 mg cada 8 horas, mostrando una mejoría parcial.

El paciente evolucionó con mejoría sintomática, siendo necesaria la corrección de la glucemia con insulina corriente. El singulto cedió paulatinamente y desapareció alrededor del sexto día de internación. Los resultados de los estudios de control fueron los siguientes: Hto 36%, Hb 12.1 g/dl, leucocitos 9100/mm³ (70% de neutrófilos), glucemia 179 mg/dl, urea 51 mg/dl, creatinina 1.08 mg/dl, aspartato aminotransferasa 18 UI/l, alanino aminotransferasa 16 UI/l, bilirrubina total 0.3 mg/dl, sodio 136 mmol/l, potasio 5.6 mmol/l, cloro 101 mmol/l. Se decidió la externación a los 14 días de hospitalización. Durante el seguimiento ambulatorio, se mantuvo la ausencia de los síntomas presentados anteriormente.

El paciente manifestó, de manera expresa y voluntaria, su consentimiento para la publicación de los datos clínicos. Se respetaron los lineamientos éticos estipulados en la Declaración de Helsinki (versión Fortaleza 2013).

Discusión

La infección por SARS-CoV-2 puede provocar una neumonitis aguda¹; sin embargo, se describe con mayor frecuencia la existencia de síntomas no respiratorios, que incluyen algunos claramente neurológicos². El singulto, como manifestación inicial de la infección pulmonar por SARS-CoV-2, está descrito y se caracteriza por ser muy infrecuente^{13, 14}. De manera similar a otros artículos de la literatura médica, la aparición súbita y la persistencia mayor a las 48 horas, constituyó el rasgo clínico en nuestro paciente^{3-7, 13}. Está descrita la anticipación del singulto a la instalación de los síntomas característicos de la infección viral y constituye, en ocasiones, el único motivo de consulta. Incluso, la existencia de síntomas constitucionales previos obliga a descartar una enfermedad grave orgánica en un paciente sin síntomas respiratorios y afebril¹³. El singulto provocado en el marco de la infección por SARS-CoV-2 es más frecuente en varones y en personas mayores de 50 años¹⁴.

En cuanto al patrón imagenológico, la mayoría de los pacientes con singulto y COVID-19 tuvieron compromiso pulmonar bilateral, sin otro hallazgo de relevancia. El presente paciente desarrolló un síndrome respiratorio de leve intensidad precedido por singulto y sin fiebre, a diferencia de otros casos caracterizados por un estado febril, orientativo de enfermedad infecciosa aguda, sobre todo en el contexto pandémico^{12, 15}.

Si bien existe un informe que asociaría la hiponatremia con la existencia de singulto¹², en nuestro caso, la hiponatremia no constituiría un desorden agudo, sino que estaría

en relación con su insuficiencia cardíaca, ya que a pesar de la demora en la corrección de la natremia no impidió la desaparición del singulto. Es probable que los valores elevados de ProBNP correspondan al contexto clínico de una insuficiencia cardíaca crónica, de probable etiología isquémico-necrótica, sumado a la infección COVID.

No hay evidencia en la actualidad acerca de cuál es el manejo apropiado para tratar el hipo durante la infección por SARS-CoV-2. Según la experiencia de algunos autores⁹, el hipo en este contexto no mejora siempre con antagonistas dopaminérgicos, sino que requiere oxigenoterapia; además, el síntoma se relacionaría con la activación de los mediadores inflamatorios. Se postula, asimismo, que el descenso de los biomarcadores se correlacionaría con la mejoría de este síntoma, lo que destacaría el rol de la inflamación en la patogenia de esta enfermedad infecciosa.

En vista de la pandemia y a un mayor reconocimiento de los síntomas atípicos de la infección por SARS-CoV-2, la aparición de singulto seguida de síntomas respiratorios, aún si fueran mínimos, debería despertar la sospecha de COVID-19.

Agradecimientos: Los autores manifiestan su agradecimiento a las siguientes personas: Lcda. Gabriela Hefner, Téc. Radióloga Susana Cáceres (Hospital Zonal General de Agudos Mariano y Luciano de la Vega, Ciudad de Moreno) y Lcda. Corr. Melisa Ortiz (Universidad Católica Argentina y Universidad del Salvador, Ciudad Autónoma de Buenos Aires).

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
2. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-90.
3. Boland-Rodriguez E, Estrada-Jaime MA, Soto-Salazar LG. Singulto como síntoma inicial de la infección por SARS CoV2. *Med Int Mex* 2020; 36: 745-8.
4. Alvarez-Cisneros T, Lara-Reyes A, Sansón-Tinoco S. Hiccups and psychosis: two atypical presentations of COVID-19. *Int J Emerg Med* 2021; 14: 1-5.
5. Dadras O, Asghari A, Nosrathzahi A. Persistent hiccups as an atypical initial presentation of COVID-19: a case report. *Infect Disord Drug Targets* 2021; doi: 10.2174/1871526521666210906162023.
6. Ikitimur H, Uysal B, Ikitimur B, et al. Case report: two cases of persistent hiccups complicating COVID-19. *Am J Trop Med Hyg* 2021; 104: 1713-5.
7. Ali S, Muturi D, Sharma K. Be wary of hiccups: an unusual case of COVID-19. *Cureus* 2021; 13: e12974.
8. Cole JA, Plewa MC. Singultus. In: StatPearls Treasure Island (FL). Publishing; 2022. En: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855813/>
9. Atiyat R, Veeraballi S, Al-Atiyat N, Chan K, Slim J. A rare case report of persistent hiccups as an atypical presentation of COVID-19. *Cureus* 2021; 13: e13625.

10. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola J, Neesseb-Pinard M, Talbot P. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res* 2014; 194: 145-58.
11. Conde Cardona G, Quintana Pájaro L, Quintero Marzola I, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar L. Neurotropism of SARS-CoV2: mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci* 2020; 412: 116824.
12. Sangamesh S, Gosavi S, Shastry S, Johny S. Hiccups and hyponatremia: unusual co-presentation in COVID-19. *J Family Med Prim Care* 2021; 10: 1040-3.
13. Prince G, Sergel M. Persistent hiccups as an atypical presenting complaint of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38: e1546.
14. Portela-Sánchez S, Sánchez-Soblechero A, Melgarejo Ojalora P, et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: the registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. *Eur J Neurol* 2021; 28: 3339-47.
15. Bakheet N, Fouad R, Kassem A, Hussin W, El-Shazly M. Persistent hiccup: a rare presentation of COVID-19. *Respir Investig* 2021; 59: 263-5.