

# Singulto persistente en dos pacientes con infección por SARS-CoV-2: reporte de casos y revisión de la literatura

Adriana Miguel-Álvarez<sup>a,\*,‡</sup>



Foto: DCSstudio / Freepik

## Resumen

En la actual pandemia por COVID-19, se han descrito manifestaciones poco frecuentes como la rabdomiólisis y la encefalomiелitis aguda. Una de las presentaciones atípicas del SARS-CoV-2, es el singulto, que son contracciones repetitivas involuntarias de los músculos intercostales y del diafragma, cuyo origen puede ser gastrointestinal, neurogénico o infeccioso por tuberculosis e influenza, entre otros. En el presente reporte se describen los casos de 2 pacientes cuyo síntoma principal para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue el singulto, asociado con un patrón de afección pulmonar bilateral; a propósito de los casos, se incluye una revisión en la literatura de diferentes pacientes y de los factores relacionados en cada uno.

**Palabras clave:** Singulto; hiccups; COVID-19; SARS-CoV-2; manifestaciones atípicas.

## Persistent Singult in Two Patients with SARS-CoV-2 Infection: Case Report and Literature Review

### Abstract

In the current COVID-19 pandemic, unusual manifestations such as rhabdomyolysis and acute encephalomyelitis have been described. One of the atypical presentations of COVID-19 is hiccups, which are involuntary repetitive contractions of the intercostal muscles and diaphragm, whose origin can be gastrointestinal, neurogenic, or infectious due to tuberculosis, influenza, among others. This report describes the cases of two patients in whom the main symptom for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, was hiccups associated with a pattern of bilateral pulmonary involvement; a review of the literature is included.

**Keywords:** Singulto; hiccups; COVID-19; SARS-CoV-2; atypical manifestations.

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

\* Autor para correspondencia: Adriana Miguel-Álvarez.

Correo electrónico: adris.miguelita@gmail.com

ORCID ID:

<sup>‡</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3173-2071>

Recibido: 30-septiembre-2021. Aceptado: 29-noviembre-2021.

## INTRODUCCIÓN

En la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ocasionada por SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), existe un amplio espectro de manifestaciones descritas, la mayoría asociadas a infecciones del tracto respiratorio; sin embargo, se pueden encontrar sín-

tomas atípicos, como la encefalitis, el síndrome de Guillan- Barré, rabdomiólisis y la encefalomiелitis aguda<sup>1</sup>. Una de las manifestaciones atípicas del COVID-19 es el singulto, el cual es una contracción repetitiva involuntaria de los músculos intercostales y del diafragma<sup>2</sup>.

La clasificación del singulto define con “ataque agudo” si tiene una duración menor a 48 horas; “persistente”, si dura más de 48 horas; e “intratable”, cuando dura más de un mes<sup>3</sup>. Este reflejo tiene sus aferencias en el nervio frénico, vago y simpático; su respuesta motora se da por las fibras nerviosas del nervio frénico que inerva al diafragma<sup>4</sup>. Por lo general, se resuelve en horas y puede asociarse comúnmente a causas metabólicas (alcohol, hipocalcemia, hipocapnia), fármacos como los esteroides, opioides y antibióticos, no obstante cuando persiste, puede relacionarse con trastornos neurológicos o gastrointestinales y debe investigarse como un signo alarmante de enfermedad subyacente<sup>2</sup>, tal como lo mencionan Warraich y colegas, no debemos olvidar diferentes entidades como infartos cerebrales, aún en pandemia<sup>5</sup>.

Pocas infecciones como la meningitis, encefalitis, tuberculosis, herpes zoster e influenza se han asociado a este síntoma<sup>4</sup> y aquí se presentan 2 casos de singulto asociados con infección por SARS-CoV-2 y una revisión de otros casos descritos en la literatura.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

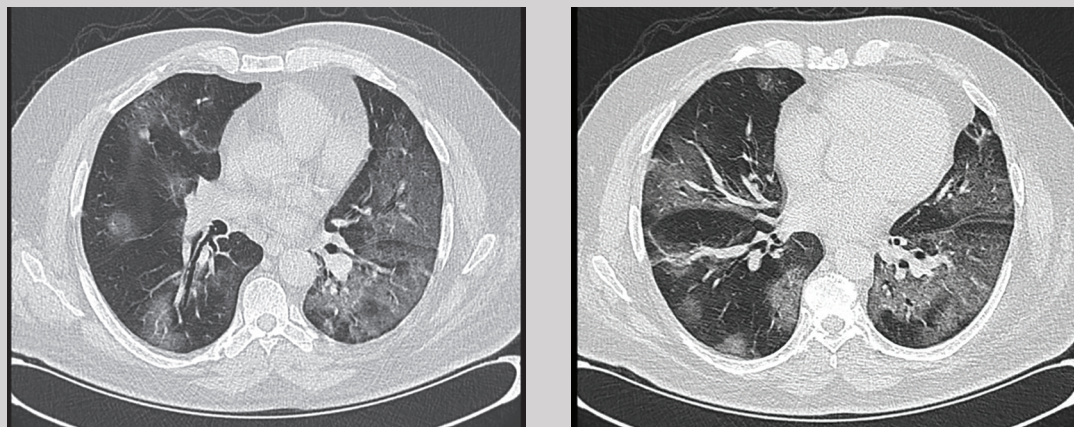
### Caso 1

Paciente del sexo masculino, de 70 años; peso, 107 kg; talla, 178 cm; índice de masa muscular (IMC), 33.77 kg/m<sup>2</sup>. Con antecedente de diabetes mellitus de 2 años de diagnóstico en tratamiento con metformina, hipertensión arterial en tratamiento con enalapril y amlodipino. Refiere antecedente reflujo gastroesofágico de 2 años de evolución con manejo irregular a base de omeprazol cada 24 horas. Inicia sus síntomas con disgeusia y anosmia, ante sospecha por SARS-CoV-2, se automedica con azitromicina, dexametasona y ceftriaxona por 2 días, presentando singulto al noveno día, el cual fue persistente y progresivo, agregándose disnea de medianos esfuerzos y taquipnea.

Ingresó al servicio de urgencias médicas al día 13, con los siguientes signos vitales: frecuencia respiratoria (FR), 26 respiraciones por minuto (rpm); frecuencia cardíaca (FC), 88 latidos por minuto (lpm); saturación de oxígeno, 77%; tensión arterial, 144/89 mmHg; con singulto persistente.

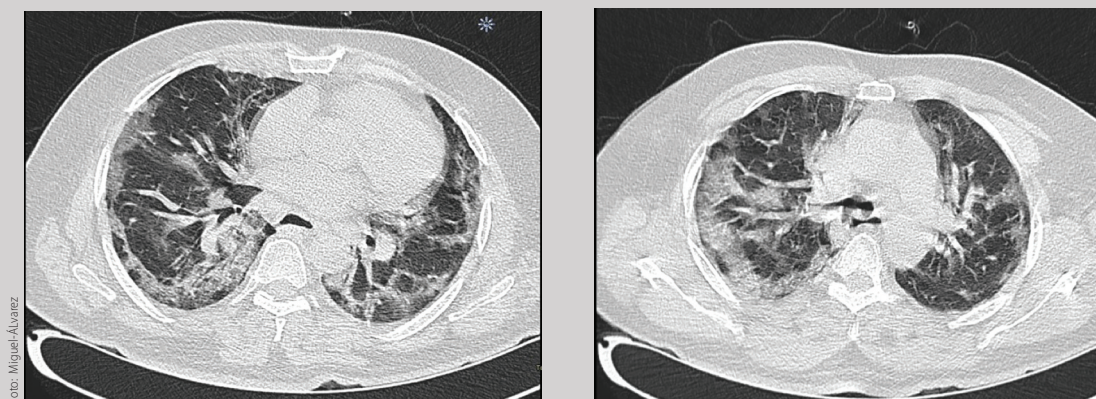
A la exploración física: disminución de ruidos respiratorios, sin deterioro neurológico. Se hospitalizó por síndrome de distrés respiratorio secundario a neumonía por SARS-CoV-2 con prueba PCR-RT positiva y tomografía de tórax con afección severa de 18/25 puntos en escala del INER, con patrón en vidrio despulido (**figura 1**).

**Figura 1.** Tomografía de tórax del caso 1



Infiltrados bilaterales difusos, de predominio en el pulmón izquierdo, con daño supleural en patrón de vidrio despulido.

Foto: Miguel-Álvarez

**Figura 2.** Tomografía de tórax del caso 2

Infiltrados pulmonares bilaterales difusos, engrosamiento septal, patrón en empedrado.

En los estudios de laboratorio destaca: deshidrogenasa láctica (DHL), 307 U/L (135-225); ferritina, 1,023.01 ng/mL (30-400); linfopenia, 1,240 cel/mcL; neutrofilia, 15,620 cel/mcL; dímero D, 7.29 mcg/mL (0-0.4); proteína C-reactiva (PCR), 0.98 mg/dL; hemoglobina glucosilada, 7.5%; pruebas de función hepática y renal normales.

Inicialmente el singulto se atribuyó a enfermedad por reflujo gastroesofágico, recibiendo manejo con omeprazol (40 mg IV cada 24 horas) con parcial mejoría, se agregó metoclopramida (10 mg cada 12 horas), continuando uso de corticoesteroide, dexametasona (6 mg cada 24 horas), con remisión de los síntomas al tercer día, y fue egresado estable sin requerimiento de oxígeno.

## Caso 2

Paciente del sexo masculino, de 70 años; peso, 97 kg; talla, 175 cm; IMC, 31.67 kg/m<sup>2</sup>; con antecedente de hipertensión arterial de un año de diagnóstico, en tratamiento con enalapril, tabaquismo con índice tabáquico de 32 paquetes/año. Inició su sintomatología con cefalea, anosmia, escalofríos, fiebre no cuantificada, recibiendo tratamiento con paracetamol, beclometasona y loratadina. Al séptimo día presentó disnea y singulto, incluso al dormir, agregándose taquipnea. Ingresó a urgencias al día 12, con FC, 104 lpm; FR, 28 rpm; saturación de oxígeno, 74%; tensión arterial, 150/75 mmHg; con singulto persistente.

A la exploración física presentó; disminución de los ruidos respiratorios bilaterales y cianosis distal, ameritando hospitalización con PCR-RT positiva, tomografía de tórax con afección moderada 15/25 puntos en la escala del INER, con patrón en vidrio despulido y empedrado bilateral (**figura 2**).

En los estudios de laboratorio se reportó: DHL, 810 U/L (135-225); ferritina, 1640.13 ng/mL (30-400); linfopenia, 460 cells/mcL; dímero D, 0.84 mcg/mL (0-0.4); proteína C-reactiva, 17.19 mg/dL; además, presentó lesión renal aguda con creatinina 1.53, mg/dL; urea, 73.5 mg/dL, y hemoglobina glucosilada de 7.9%, pruebas de función hepáticas normales.

Por persistencia del singulto, se inició tratamiento con omeprazol 40 mg cada 24 horas, metoclopramida 3 veces al día con mejoría parcial, se agregó hidróxido de aluminio 10 mL cada 8 horas, mostrando mejoría del singulto. No obstante, el paciente presentó deterioro respiratorio, sin aceptar manejo avanzado de vía aérea y falleció el día 19 del inicio de síntomas.

## REVISIÓN Y DISCUSIÓN

Estos casos representan una manifestación atípica de la infección por SARS-CoV-2, y al compararlos destaca que: ambos eran hombres de 70 años, con antecedente de hipertensión y obesidad, que desarrollaron singulto al día 7 y 9 de inicio de síntomas,

asociado a afección pulmonar de moderada a severa; sin embargo, el desenlace del segundo caso presentó síndrome de distrés respiratoria agudo severo. Por la disponibilidad, se dio tratamiento con metoclopramida, un bloqueador de dopamina que inhibe la relajación del músculo liso, incrementando la respuesta colinérgica del músculo liso gastrointestinal y aumentando la actividad del antro: además; mejora la coordinación entre el cuerpo y antro, reduciendo el reflujo hacia el esófago.

Desde que la COVID-19 fue declarada pandemia, el singulto persistente ha sido una de las manifestaciones atípicas de la enfermedad, hasta la fecha existen 8 artículos describiendo 13 casos, el primero documentado por Prince en abril del 2020<sup>6</sup>, por lo que se realizó una revisión de todos los casos publicados.

De los 15 casos reportados, contando los que aquí se describen, destaca que todos eran del sexo masculino, con un rango de edad desde los 20<sup>7</sup> hasta los 84 años<sup>8</sup>, en promedio 55.6 años, con una mediana de 60 años. Respecto de la nacionalidad, 6 de estos casos fueron reportados en España<sup>9</sup>, 4 en

México<sup>8,10</sup>, 2 en Egipto<sup>11</sup>, y el resto en la India, Irán y Estados Unidos.

En cuanto a las características del singulto, en promedio tuvo una duración de 6 días, con un rango de 2 hasta 18 días<sup>9</sup>, con una mediana de 5 días. El inicio del singulto, respecto de otros síntomas o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue de 9.33 días en promedio con un rango de 0 hasta 35 días<sup>9</sup> de haberse realizado el diagnóstico, siendo el único síntoma de infección por SARS CoV-2, en 9 de los 15 pacientes (60%), mientras que el resto presentó fiebre (23%), hipoxemia (20%), anosmia (13%), disgeusia (13%), tos (13%), y otros síntomas fueron únicos, como se muestra en la **tabla 1**. La evolución fue favorable en el 93% de los casos, solo una defunción, la cual se reportó en los casos de este estudio y se asoció con distrés respiratorio severo.

Respecto de los antecedentes personales patológicos, no hubo una asociación significativa, solo 4 pacientes cumplían criterios para diabetes mellitus tipo 2<sup>6,12</sup>, hipertensión arterial<sup>6</sup>, 3 con obesidad grado 1; destaca el antecedente de enfermedad por reflujo gastroesofágico, como posible factor causal, pero solo en un paciente.

Por otra parte, la mayoría de los pacientes presentó afección pulmonar bilateral con patrón predominante en vidrio despulido, solo un caso presentó afección unilateral de predominio basal<sup>12</sup> y otro artículo que no describía la afección pulmonar (**tabla 2**).

Finalmente, el tratamiento fue muy diverso, desde solo sintomático, hasta manejo para SARS-CoV-2 acorde con la fecha de presentación; sin embargo, los medicamentos más empleados fueron la metoclopramida en 60% (9 casos), omeprazol en 46.6% (7 casos), seguidos de la clorpromazina en 33.3% (5 casos).

Como una enfermedad de implicación mundial, la infección por SARS-CoV-2 ha presentado

**Tabla 1.** Síntomas relacionados

Síntomas	Casos (%)
Anosmia	2 (13%)
Disgeusia	2 (13%)
Náusea	1 (6%)
Vómito	1 (6%)
Tos	2 (13%)
Odinofagia	0 (0%)
Disnea	1 (6%)
Cefalea	1 (6%)
Fiebre	5 (33%)
Pérdida de peso	1 (6%)
Paresia	1 (6%)
Hipoxemia	3 (20%)

**Tabla 2.** Afección pulmonar por COVID-19

Afección pulmonar	No. casos (%)	Patrón	No. casos (%)
Bilateral	13 (92.8%)	Vidrio despulido	13 (92.8%)
Unilateral	1 (7.2%)	Empedrado	3 (21.4%)
		Consolidación	8 (57.1%)



Es importante considerar al singulto como una presentación atípica de la infección por SARS-CoV-2 para evitar la exposición, la propagación e iniciar un tratamiento oportuno, ya que el manejo sintomático y respiratorio parece ser seguro y efectivo para la resolución del singulto. El tratamiento debe ser apegado a las guías más recientes, para evitar prescripción de medicamentos que puedan ser causantes de singulto.

una gran diversidad de manifestaciones. En esta revisión se incluyen los casos de singulto descritos y sus posibles factores; no obstante, parece ser independiente de enfermedades previas, la severidad de la infección, los síntomas y el tratamiento. Aunque no se ha demostrado influencia hormonal para este síntoma particular, todos los pacientes fueron hombres. Una posible explicación descrita es la aerofagia por disnea y la hipocapnia secundaria la taquipnea, particularmente en aquellos pacientes con afección pulmonar moderada a severa; sin embargo, no explica la mayoría de los casos dado que en general presentaron afección pulmonar leve y buena evolución clínica. Otro posible mecanismo hace referencia al sistema nervioso periférico debido a irritación del tracto respiratorio.

Respecto del manejo farmacológico, ninguno fue relevante con agente causal en todos los pacientes, pocos recibieron tratamiento con azitromicina (macrólido), mientras que los esteroides se usaron después del inicio del singulto. En cuanto a las causas metabólicas, la lesión renal, hiperglucemia, hipotremia, hipokalemia o hipercalcemia se descartaron en todos los casos.

## CONCLUSIONES

Si bien el singulto es un síntoma que no tiene un tratamiento específico, debido a las múltiples causas y casos idiopáticos, en la práctica clínica actual es importante considerarlo como una presentación atípica de la infección por SARS-CoV-2 con la finalidad de evitar la exposición, la propagación e iniciar un tratamiento oportuno, ya que el manejo

sintomático y respiratorio de la infección, parece ser seguro y efectivo para la resolución del singulto. El tratamiento debe ser apegado a las guías más recientes, para evitar prescripción de medicamentos que puedan ser causantes de singulto u otras complicaciones. Así mismo, es importante referir a todo paciente con datos de severidad asociados, debido a que al menos en esta breve revisión el 92% de los casos se asoció con afectación pulmonar bilateral.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Silvia Méndez Flores por su orientación y apoyo en esta pandemia. ●

## REFERENCIAS

1. Ellul M, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-83.
2. Rouse S, Wodziak M. Intractable hiccups. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Jun;18(8):1-4.
3. Kolodzik P, Eilers M. Hiccups (singultus): review and approach to management. *Ann Emerg Med*. 1991 May;20(5):565-73.
4. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systematic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(9):1037-50.
5. Warraich M, Bolaji P, Das S. Posterior circulation stroke presenting as a new continuous cough: not always COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021 Jan;14(1).
6. Prince G, Sergel M. Persistent hiccups as an atypical presenting complaint of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020 Jul;38(7):1546e.5-1546.e6.
7. Ghosh R, De K, Roy D, et al. A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV2 infection. *Journal of Neuroimmunology*. 2020 Nov;350(1).
8. Álvarez-Cisneros T, Lara-Reyes A, Sansón-Tinoco S. Hiccups and psychosis: two atypical presentation of COVID-19. *Int J Emerg Med*. 2021 Jan;14(8):1-5.
9. Portela S, Sánchez A, Melgarejo P, et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. *European Journal of Neurology*. 2021 Jan;28(1):1-9.
10. Totomoch A, Ibarra C, Manterola C. Persistent hiccups as main COVID-19 symptom. *Am J Med Sci*. 2021 Jan;361(6):1-4.
11. Backheet N, Fouad R, Kassmen A, et al. Persistent hiccup: A rare presentation of COVID-19. *Respiratory Investigation*. 2020 Mar;59(2):1-3.
12. Dorgalaleh A, Dabbagh A, Tabibian S, et al. Persistent hiccups in a patient with mild congenital factor V deficiency and COVID-19; clinical and laboratory finding of a rare bleeding disorder. *Int J Lab Hematol*. 2021 Apr;43(2):1