

Baclofeno en el Tratamiento del Hipo Intratable. Reporte de un caso y Revisión de la Literatura

Dr. Guillermo Aréchiga Ornelas*, Dr. Guillermo Leñero Ochoa**, Dr. Rubén Sergio Mercado García†, Dra. Verónica Neyra Ortega Verdín***, Dra. Ana Paula Hernández Quintana***, Dra. Georgina Lizet Galindo Hueso***

* Algólogo Paliativista

Adscrito al Hospital General Occidente

Guadalajara, Jalisco. México

gmoarechiga@hotmail.com

** Médico Anestesiólogo

Adscrito al Hospital General de Occidente

*** Médicos Residentes de Anestesiología

Hospital General de Occidente

† Jefe del Departamento de Anestesiología

Hospital General de Occidente

Guadalajara, Jalisco. México

Resumen

El hipo se manifiesta por un sonido característico causado por el cierre súbito de la glotis después de contracciones espasmódicas repetidas e involuntarias de los músculos respiratorios. El hipo es resultado de una amplia patología médica o quirúrgica que actúa en el centro supraespinal del hipo o que desinhiben su arco reflejo. El hipo por distensión gástrica, alimentos irritantes o disfunción neural a menudo se resuelve solo y no requiere fármacos. Algunos enfermos con hipo intratable se asocia con ciertas patologías que inducen episodios de hipo intratable o crónico que afecta la vida. Para este grupo especial de pacientes hay pocos fármacos disponibles para aliviarlos de este molesto síntoma. Se informa un caso de hipo intratable que respondió a baclofeno oral.

Palabras clave: Hipo intratable, baclofeno.

Abstract

Hiccapping is a distinctive sound caused by an abrupt closure of the glottis after repeated, involuntary, spasmodic contraction of the respiratory muscles. Hiccups result from an ample variety of medical or surgical conditions that act on the supraspinal hiccup center or that stimulate or disinhibit the limbs of its reflex arc. Hiccapping caused by gastric distention, spicy foods, and neural dysfunction often resolves itself without any treatment. Some patients with hiccups are associated with several pathologies that induced intractable episodes or chronic life-restricting intractable hiccups. There are very few drugs available to treat those unfortunately patients. We report a patient who was suffering intractable hiccups during four years who responded to oral baclofen.

Key words: intractable hiccups, baclofen

Introducción

El hipo o singulto es una manifestación clínica generalmente pasajera que puede no tener una patología de base que lo explique. Cuando el hipo se hace rebelde o intratable al manejo usual hay que darle la importancia que requiere ya que en ocasiones puede asociarse a enfermedades graves como lesiones esófago gástricas, del sistema nervioso central en especial neoplasias, o ser un efecto secundario medicamentoso. El hipo persistente es aquel que dura más de 48 horas y menos de un mes y se le considera intratable cuando dura más de 30 días. El singulto persistente y el intratable se divide en central (hipertensión endocraneana, meningitis, encefalitis, epilepsia, intoxicaciones, cetoacidosis diabética, uremia, etc.), en periférico (linfoma cervical, divertículos esofágicos, bocio intratorácico, hernia diafragmática, infarto agudo del miocardio, aneurisma de la aorta, derrame pericárdico, neoplasia esofágica, etc.) y reflejo (absceso subfrénico, candidiasis esofágica, colangitis, peritonitis, pancreatitis, tumores gástricos, etc.)

El tratamiento del hipo rebelde y del singulto intratable es difícil y requiere de la intervención de varios especialistas.^{1,2} Con frecuencia es tratado con clorpromazina el cual es el único agente aprobado por la FDA para el tratamiento de esta patología. Sin embargo, es interesante notar que el pramipoxole (agente anta-parkinsoniano) ha sido reportado para mejorar el hipo intratable en dos pacientes.³ Las terapias dopaminérgicas pueden inducir hipo en los pacientes con enfermedad de Parkinson. El reconocimiento de esta asociación ayudará en un oportuno diagnóstico y terapia evitando una investigación innecesaria. Se desconoce si los pacientes con otras condiciones tratados con terapias dopaminérgicas (síndrome de piernas inquietas) pueden estar predispuestos a desarrollar hipo.^{4,5}

Gabapentina y baclofeno son otras opciones farmacológicas en esta entidad clínica, fármacos con los cuales no se tiene una experiencia suficiente en nuestro país en el manejo del hipo rebelde.

El baclofeno (Figura 1) es un agonista δ -aminobutírico (GABA) el cual es eliminado predominantemente por los riñones y se ha documentado en el manejo del hipo rebelde, pero uno de los efectos adversos es la neurotoxicidad la cual es rara vez reportada en pacientes con insuficiencia renal crónica. Por otra parte han sido reportados 2 casos de neurotoxicidad en pacientes con falla renal crónica con hipo y que recibieron 5 mg cada 8 horas; estos enfermos tuvieron desorientación, hipotonía e hiporreflexia. El baclofen oral puede ser absorbido casi por completo y alcanza su pico de máxima absorción alrededor de dos horas después de la ingestión. La mayoría del baclofen ingerido es excretado sin cambio en la orina con una vida media promedio de 2 a 6.8 horas. En pacientes con insuficiencia renal se recomienda disminuir la dosis por su efecto acumulativo. Los médicos estarán atentos de la posibilidad de neurotoxicidad inducida por el baclofen en pacientes con falla renal y la hemodiálisis es una forma efectiva para revertir la neurotoxicidad del

baclofen.¹

Se informa un paciente con hipo rebelde que se trató

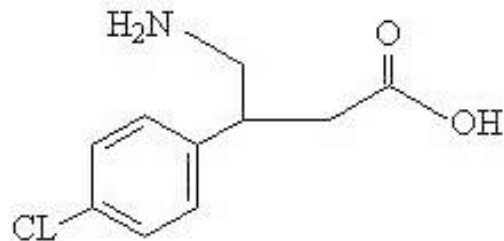


Figura 1. Fórmula química del baclofeno.

satisfactoriamente con baclofeno oral y se hace una revisión sobre este fármaco.

Informe del paciente

Masculino de 27 años de edad, referido a la consulta de nuestra Unidad de manejo de dolor perioperatorio. Ingresó al hospital por una úlcera de presión en cadera derecha e infección de tejidos blandos en miembro pélvico derecho. Su historial clínico mostró un accidente automovilístico que dejó secuelas de paraplejía y vejiga neurogénica. Hospitalización un mes previo para manejo del mismo problema. Hospitalización en el 2002 por diagnóstico de pielonefritis izquierda, nefrectomía derecha hace 5 años, estabilización de columna con material protésico, 3 cirugías no especificadas de riñón previas a la nefrectomía ya mencionada. Con hipo de 4 años de evolución el cual es intermitente, recurrente, incapacitante durante el último año en donde se ha presentado con frecuencia de 15 espasmos por minuto. Ideación suicida en más de una ocasión motivada por el singulto. Los exámenes de laboratorio mostraron hemoglobina 7.5, hematocrito 23.9, plaquetas 527,000, glucosa 88, urea 15.9, creatinina 0.6, electrolitos séricos normales, pruebas de función hepática normales. El enfermo fue consultado por el servicio de cirugía general por el proceso infeccioso y por psiquiatría por la ideación suicida, quienes manejaron al paciente con fluoxetina 20 mg/día y gotas de haloperidol. Por parte del servicio de unidad de dolor se inició con infusiones de lidocaína a 4 mg/kg en 2 horas, cada 24 horas, haloperidol intravenoso en infusión continua 40 mg en 24 horas. El paciente respondió en forma adecuada las primeras 48 horas de tratamiento, con cese de las crisis de singulto, con recurrencia posterior y sin respuesta a pesar del aumento de la dosis de lidocaína y haloperidol. Tres días después se inició manejo con 20 mg de nifedipino oral cada 24 horas y baclofeno 5 mg cada 12 horas. La respuesta del enfermo se dio en un lapso de 12 horas después iniciada la dosis oral de los medicamentos, con mejoría de 100%. Quince días posteriores a la instalación de la terapia oral el paciente recurre en su síntoma de hipo, no obstante de tomar sus tratamiento, por lo que se aumenta la dosis de baclofeno a 10 mg cada 12 horas y el paciente responde de nuevo con 100% de mejoría.

Discusión

El hipoosíngulto es manifestación de mioclonus diafragmático y es considerado una forma de mioclonus fisiológico. Algunos pacientes pueden desarrollar hipo prolongado o intratable debido a numerosas causas incluyendo fármacos, cirugía cardiorrespiratoria o esofagogástrica y lesiones del mesencéfalo. La etiología exacta del hipo rebelde no es clara y su manejo es en ocasiones muy difícil. Se han mencionado efectivas a las benzodiazepinas, baclofeno, clonazepam, gabapentina, pregabalina y fenitoína, fármacos que tienen un grado variable de respuesta.²

Baclofeno

El baclofeno es un análogo del ácido g-aminobutírico, con propiedades de relajante muscular de acción central. Interfiere en la liberación de los neurotransmisores excitatorios e inhibe la transmisión monosináptica y polisináptica en la médula espinal. También actúa en las zonas supraespinales produciendo depresión del SNC. El baclofeno es uno de los fármacos que se utilizan para el alivio sintomático de la espasticidad crónica grave que acompaña a un gran número de trastornos. El baclofeno se absorbe rápida y casi por completo en el tubo digestivo tras una dosis oral. La concentración plasmática máxima se alcanza 0.5 y 3 horas después de la ingestión, aunque la velocidad y el grado de absorción varían entre pacientes, y puede variar inversamente con la dosis. Tras una dosis oral, una fracción del baclofeno atraviesa la barrera hematoencefálica, hallándose concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de alrededor del 12% de las que se alcanzan en el plasma. Aproximadamente un 30% de baclofeno se une a las proteínas plasmáticas. Entre el 70 y el 80% de la dosis se excreta por la orina principalmente en forma de fármaco inalterado, 15% se metaboliza en el hígado. La semivida de eliminación oscila entre 3 y 4 horas en el plasma y entre 1 y 5 horas en el LCR. El baclofeno atraviesa la barrera placentaria y se distribuye en la leche materna.

Absorción. Un estudio cruzado en 5 individuos sanos a quienes se administró 20 mg de baclofeno por vía oral después de un ayuno desde la noche anterior o después de un desayuno estandarizado, mostró que el fármaco se absorbía rápidamente en ambos casos y que la velocidad y el grado de absorción no se alteraban de forma significativa en presencia de alimentos. No es necesario modificar la práctica habitual de administrar baclofeno con las comidas para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales.

Efectos adversos. Los efectos adversos del baclofeno suelen ser transitorios y dependientes de la dosis. Pueden minimizarse incrementando las dosis de forma gradual, o bien controlarse reduciéndolas. Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, náuseas, vértigo, lasitud, mareos, confusión, dolor muscular y debilidad, fatiga e hipotensión arterial. Otros efectos secundarios son euforia, alucinaciones, depresión, cefalea, tinitus, convulsiones, parestesias, alteraciones del habla, sequedad de boca, alteraciones del gusto, vómitos, diarrea o estreñimiento, ataxia, nistagmos, temblores, insomnio, alteraciones

visuales, erupciones cutáneas, prurito, aumento de la sudoración, alteraciones urinarias, depresión respiratoria o cardiovascular, cambios de la glucemia, alteraciones de los valores de la función hepática y un incremento paradójico de la espasticidad. También se han descrito trastornos de la erección y la eyaculación con baclofeno intratecal, generalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. La sobredosificación puede producir hipotonía muscular, somnolencia, depresión respiratoria, coma y convulsiones. En ocasiones, la suspensión brusca del baclofeno provoca síndrome de abstinencia. La utilización de baclofeno se asocia a epilepsia; que progresó a estado epiléptico en un paciente sin historial médico previo de convulsiones. Se le habían administrado 80 mg/día del fármaco. Los síntomas desaparecieron tras la retirada gradual del tratamiento, junto con el empleo de antiepilépticos.

Manejo de los efectos secundarios. El tratamiento de la sobredosificación es sintomático. Debe considerarse el lavado gástrico y/o el uso de carbón adsorbente en los pacientes que hayan ingerido más de 100 mg en la primera hora; el carbón adsorbente se recomienda para los niños que han tomado más de 5 mg/kg ó 100 mg en la última hora. Los pacientes deben mantenerse en observación durante al menos 6 horas después de la ingestión. Se utilizaron 600 mg de sulfato de atropina por i.v. para tratar un paciente que había ingerido 420 mg de baclofeno y que no mejoraba tras un lavado gástrico y diuresis inducida. Mejoraron tanto la bradicardia como la hipotensión, la hipotermia y la depresión respiratoria y no se necesitó ningún tratamiento posterior. También se ha descrito el curso clínico y el tratamiento de una intoxicación aguda en 8 adolescentes que ingirieron entre 60 y más de 600 mg de baclofeno. La sobredosificación intratecal accidental ha causado depresión respiratoria, disminución de la conciencia, coma, debilidad muscular y vómitos. Las sobredosificaciones moderadas causadas por inyección intratecal rápida de forma accidental pueden tratarse con fisostigmina si no existe afectación cardíaca. El salicilato de fisostigmina se administra por vía intravenosa en dosis de 1 a 2 mg durante 5 minutos, que puede repetirse a intervalos de entre 30 y 60 minutos. La fisostigmina fue ineficaz en un paciente que recibió accidentalmente 10 mg de baclofeno por vía intratecal; en esta sobredosificación grave se necesita apoyo respiratorio y cierto tiempo de recuperación. Una punción lumbar para eliminar aproximadamente entre 30 y 50 mL de líquido cefalorraquídeo, ayuda a reducir la concentración intratecal de baclofeno si se aplica justo después de la sobredosificación.

Vías de administración y dosis. El baclofeno se administra por vía oral en varias tomas, preferiblemente con o después de las comidas o con leche. La dosis inicial es de 5 mg tres veces al día durante 3 días, que puede aumentarse a 10 mg tres veces al día también durante 3 días, y posteriormente en incrementos e intervalos similares hasta alcanzar una dosis de 20 mg tres veces al día o hasta que se produzca el efecto terapéutico deseado. También se emplean dosis más elevadas. En general, las dosis superiores de 80 a 100 mg/día no se recomiendan, aunque se han administrado dosis de hasta 150 mg/día a pacientes sometidos a una estrecha supervisión.

En el Reino Unido se usa para los niños un intervalo de

dosificación de 0.75 a 2 mg/kg/día; a los mayores de 10 años se les administra una dosis diaria máxima de 2.5 mg/kg. Es habitual empezar con una dosis menor de 2.5 mg cuatro veces al día, que se incrementa con precaución cada 3 días hasta que se obtiene el efecto terapéutico deseado. Las dosis diarias de mantenimiento recomendadas son las siguientes: de 12 meses a 2 años de edad 10 a 20 mg, de 2 a 6 años 20 a 30mg, de 6 a 10 años 30 a 60 mg. En los ancianos deben reducirse las dosis iniciales, aunque las dosis de mantenimiento finales deben estar en el mismo intervalo que las de los adultos jóvenes.

Si no se observan efectos beneficiosos a las 6 semanas de haber alcanzado la dosis máxima, debería ir retirándose gradualmente el tratamiento.

El baclofeno puede administrarse mediante perfusión intratecal continua para tratar la espasticidad en pacientes que no toleran o que no responden a la administración oral. En este caso, debe retirarse antes cualquier tratamiento anti espástico, de forma gradual, para evitar la sobredosificación o interacciones farmacológicas. Antes de colocar una bomba de perfusión, se administran dosis de prueba por vía intratecal para determinar si se va a obtener algún beneficio. Es importante controlar estrechamente el estado de los pacientes en centros especializados, tanto durante el cribado como inmediatamente después de la implantación de la bomba de perfusión, y disponer de un equipo de reanimación para su uso inmediato. Las dosis de prueba se inician con 25 ó 50 mg administrados durante al menos 1 minuto, y se van incrementando en 25 mg cada 24 horas, hasta alcanzar una dosis de 100 mg o hasta que se produzca una remisión de unas 4 a 8 horas. Los pacientes que no respondan a una dosis de prueba de 100 mg no son aptos para el tratamiento intratecal. Para los niños de 4 a 18 años con espasticidad de origen cerebral se recomienda una dosis de prueba inicial de 25 mg. Sin embargo, los fabricantes no recomiendan el uso de baclofeno intratecal en pacientes de este grupo de edad con espasticidad de origen medular. En los pacientes en los que la remisión se mantenga durante más de 8 a 12 horas puede administrarse la dosis de prueba necesaria para conseguir dicha remisión en una perfusión de 24 horas; en los que se haya observado remisión durante 8 a 12 horas o menos, la dosis de la perfusión será del doble de la dosis de prueba. Posteriormente, la dosis diaria se ajusta a los requerimientos del paciente. Las dosis de mantenimiento oscilan entre 10 mg y 2 mg/día, según sea el origen de la espasticidad, aunque la mayoría de los pacientes sólo necesitan de 300 a 800 mg/día.

Indicaciones. El baclofeno es un viejo fármaco al cual se le han encontrado múltiples aplicaciones en diversas entidades patológicas donde la respuesta es muy variable. El límite de esta droga es su poca tolerancia y la necesidad de un monitoreo clínico y laboratorio muy estrechos. La clave del éxito terapéutico está en encontrar la dosificación correcta y en algunas ocasiones la combinación con otros fármacos dependiendo de la patología por manejar.

Diskinesia tardía. El baclofeno es uno de los fármacos que se han ensayado para tratar la diskinesia tardía por anti psicóticos, pero no se ha demostrado su eficacia. Una revisión sistemática destacó que los efectos del baclofeno y otros agonistas del GABA no eran concluyentes ni

convincientes para tratar la diskinesia tardía inducida por anti psicóticos. La revisión también destacó que los efectos adversos provocados por el empleo de estos fármacos podrían superar cualquier efecto beneficioso.

Distonías. Se han notificado casos de remisión parcial en pacientes con varias formas de distonías tratadas con baclofeno, aunque también se ha descrito el caso de un paciente cuyo estado empeoró con baclofeno.

Dolor. El baclofeno, como otros relajantes musculares, se utiliza para tratar el dolor que acompaña los espasmos musculares o la espasticidad. No tiene actividad analgésica, pero potencia la analgesia producida por opioides y se ha utilizado como coadyuvante en el dolor neuropático, especialmente en la neuralgia del trigémino.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico. El baclofeno ha sido ensayado para tratar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Puede controlar el reflujo gastroesofágico al inhibir la relajación transitoria del esfínter. Aunque en ambos estadios se observó un menor número de episodios de reflujo, no se observó ningún efecto sobre los síntomas del reflujo ácido. Sin embargo, un estudio posterior demostró que tiene un efecto positivo sobre los síntomas del reflujo ácido.

Espasticidad. El baclofeno es uno de los principales fármacos utilizados para tratar la espasticidad. Reduce los espasmos musculares y el dolor, especialmente en las lesiones de la médula espinal propias de procesos como la esclerosis múltiple o la paraplejía. El baclofeno se emplea también en la espasticidad de origen cerebral. Cuando la espasticidad es intensa se precisan altas dosis de baclofeno por vía oral para obtener una respuesta, y en ocasiones no se consigue la remisión debido a que los efectos adversos impiden aumentar la dosis. En estos casos puede probarse la administración intratecal que da lugar a concentraciones mucho mayores en el SNC que la administración oral. La inyección intratecal puede administrarse en forma de bolo o en perfusión continua; generalmente se prefiere esta última, pues minimiza el riesgo de sobredosificación. Existe una gran variabilidad en la dosis que requiere cada paciente para que remita la espasticidad;

- En pacientes con espasticidad de origen medular, las dosis de mantenimiento oscilan entre 12 mg/día y unos 2 mg/día, controlándose la mayoría de forma adecuada con 300 a 800 mg/día.
- En pacientes con espasticidad de origen cerebral, las dosis de mantenimiento oscilan entre 22 mg/día y 1.4 mg/día, con una dosis diaria media de 276 mg tras 12 meses y 307 mg tras 24 meses.
- En niños menores de 12 años con espasticidad de origen cerebral, las dosis de mantenimiento oscilan entre 24 mg/día y unos 1.2 mg/día con una dosis diaria media de 274 mg.

Puede administrarse una dosis mayor por la noche para prevenir los espasmos durante el sueño. Aunque los informes de tolerancia al baclofeno por vía intratecal han despertado dudas acerca de los efectos benéficos a largo plazo de esta vía de administración, un grupo de investigadores ha logrado resultados positivos en tratamientos prolongados. Algunos pacientes tratados con baclofeno por vía intratecal a largo plazo pudieron interrumpir su tratamiento sin síntomas

de reaparición de la espasticidad y otros pudieron reducir la dosis necesaria.

Hipo. El baclofeno se administra por vía oral, en varias tomas diarias, que oscilan entre 10 y 80 mg para el tratamiento del hipo incoercible que no responde a otros fármacos. Son ya muchos los casos y situaciones clínicas diversas asociadas a hipo rebelde que se han manejado en forma satisfactoria con este medicamento.^{6,7,8}

Incontinencia urinaria. Se utiliza con resultados satisfactorios para tratar la incontinencia y retención urinarias producidas por lesiones de la médula espinal.

Insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis, debe reducirse la dosis de baclofeno; se ha sugerido una dosis de 5 mg/día por vía oral.

Migraña y cefalea en brotes. La eficacia del baclofeno en enfermedades como la neuralgia del trigémino o varios tipos de dolor neuropático sugirió su posible utilidad para tratar la migraña o la cefalea en brotes. Estudios piloto confirmaron esta hipótesis y el baclofeno demostró eficacia en la prevención de la migraña y en el tratamiento de la cefalea en brotes.

Síndrome de Gilles de la Tourette. En un estudio en niños se observó una mejoría del síndrome de Gilles de la Tourette tras administrar baclofeno en comparación con un placebo.

Síndrome del hombro rígido. Existe un informe de un caso puntual sobre la remisión del síndrome del hombro rígido mediante administración intratecal de baclofeno que no respondía adecuadamente a otros fármacos o al baclofeno por vía oral. No obstante, en un estudio doble ciego comparado con placebo únicamente se observó mejoría clínica en 1 paciente de 3 que recibieron baclofeno por vía intratecal.

Tétanos. Se han registrado resultados satisfactorios con baclofeno mediante perfusión intratecal continua, habitualmente a dosis de 1 ó 2 mg/día. Sin embargo, el intervalo terapéutico del baclofeno por vía intratecal en el tétanos grave puede ser muy estrecho, y se ha descrito coma profundo con pérdida de la respiración espontánea y de los reflejos tras incrementos de 1.2 a 2 mg/día. Este efecto secundario podría ser mortal en ausencia de respiración asistida. También se ha administrado baclofeno por vía intratecal de forma intermitente para prevenir sobre infecciones en pacientes con catéteres intrarraquídeos permanentes.

Precauciones. El baclofeno estimula la secreción de ácidos gástricos y debe utilizarse con precaución en los pacientes con historial médico de úlcera péptica y se evitará en los que tengan una úlcera péptica activa. También debe usarse con precaución en los enfermos con trastornos psiquiátricos graves, epilepsia o trastornos convulsivos, puesto que éstos pueden exacerbarse con el baclofeno. Debe controlarse el funcionamiento del hígado de los pacientes con hepatopatías y reducir la dosis en los pacientes con deterioro renal. El baclofeno debe administrarse con precaución a los pacientes con insuficiencia respiratoria. La observación de un aumento de la glucemia recomienda precaución en los enfermos de diabetes mellitus. También se requiere especial precaución en los ancianos, en quienes los efectos secundarios son más frecuentes, y en los pacientes con enfermedad vascular cerebral, que toleran mal el baclofeno. Debe usarse con

prudencia en los pacientes que utilizan su espasticidad como recurso para mantener la postura o aumentar la funcionalidad. En los enfermos con hipertonia del esfínter de la vejiga puede exacerbar la retención de orina. El baclofeno puede causar somnolencia; los pacientes afectados no deben conducir ni manejar maquinaria.

La suspensión brusca del baclofeno puede provocar síndrome de abstinencia y exacerbación de la espasticidad; la dosificación se reducirá gradualmente durante un período de 1 a 2 semanas, o más si persisten los síntomas.

Durante anestesia se produjo bradicardia e hipotensión agudas tras una retracción costal en 3 pacientes a quienes se había administrado 30 mg de baclofeno por vía oral 90 minutos antes de la cirugía torácica con anestesia general, pero no en otros 3 pacientes que habían recibido placebo. La administración de atropina y efedrina aliviaron la bradicardia y la hipotensión en 2 pacientes, pero el paciente restante sufrió un breve paro cardíaco. El baclofeno puede interferir en el control autónomo de la circulación durante la anestesia general y la intervención.

Se han descrito dos embarazos con buen término en una mujer que recibía tratamiento con baclofeno por vía intratecal; no hubo pruebas de teratogenia y el desarrollo neurológico de los hijos fue aparentemente normal. Sin embargo, también existe la notificación de un caso de convulsiones en un lactante de una semana de edad, cuya madre había tomado baclofeno por vía oral durante el embarazo. Las convulsiones que no respondieron al tratamiento con antiepilépticos, lidocaína y piridoxina cesaron a los 30 min de administrar baclofeno al lactante. Las concentraciones de baclofeno en la leche materna son pequeñas y el fabricante en el Reino Unido afirma que no cabe esperar la aparición de efectos adversos en los lactantes. La *American Academy of Pediatrics* también considera que el baclofeno es habitualmente compatible con la lactancia materna; no se han detectado efectos adversos en lactantes cuyas madres tomaban baclofeno.

Hay informes sobre los efectos adversos del baclofeno en pacientes con insuficiencia renal grave. La mayoría de los pacientes habían recibido como mínimo 15 mg/día de baclofeno, aunque en un paciente que había recibido la dosis recomendada por el fabricante de 5 mg/día aparecieron síntomas de toxicidad al cuarto día de tratamiento.

Se considera que el uso de baclofeno es peligroso en los pacientes con porfiria porque se ha visto que es porfirinógeno en sistemas in vitro.

El baclofeno provoca broncoconstricción en los individuos susceptibles. Un paciente con asma sufrió una broncoconstricción sintomática después de tomar baclofeno en dos ocasiones separadas. Otro paciente con antecedentes de sibilancias y disnea causada por el ejercicio presentó hiperreactividad bronquial a la metacolina únicamente después de tomar baclofeno.

Los resultados de un estudio sobre la estimulación por baclofeno de la secreción de ácido gástrico en 10 individuos sanos a quienes se había administrado 600 mg/kg por vía intravenosa, indicaron que los pacientes que recibían baclofeno presentaban riesgo de hiperacidez inducida por el baclofeno.

Interacciones medicamentosas. El alcohol y otros depresores del SNC potencian los efectos del baclofeno sobre el SNC

y deben evitarse; es probable que se produzca un acusado empeoramiento de los síntomas hiperkinéticos en los pacientes que toman litio. Puede producirse un incremento de la debilidad si el baclofeno se administra a pacientes que toman un antidepresivo tricíclico, y puede provocar hipotensión si se administra a pacientes que reciben antihipertensivos. El ibuprofeno y otros fármacos que producen insuficiencia renal pueden reducir la excreción de baclofeno, hecho que puede provocar toxicidad. Existe un informe de un paciente anciano en el que los efectos secundarios del baclofeno aparecieron después de empezar un tratamiento simultáneo con ibuprofeno. Parece que la insuficiencia renal aguda causada por el ibuprofeno alteró la excreción del baclofeno.⁹

Retirada del fármaco. Se han descrito las siguientes reacciones que afectan al SNC tras la suspensión brusca del baclofeno por vía oral: alucinaciones, paranoia, ideas delirantes, psicosis, ansiedad, confusión y agitación. Los síntomas se han resuelto habitualmente con el restablecimiento del fármaco. También se han descrito convulsiones. La retirada brusca del baclofeno intratecal también puede provocar fiebre elevada, alteraciones del estado mental, espasticidad de rebote exagerada y rigidez muscular, que en raras ocasiones han progresado a rhabdomiólisis, insuficiencia multiorgánica y muerte. La dosis de baclofeno debe reducirse de forma gradual a no ser que existan reacciones adversas graves. El *Committee on Safety of Medicines* del Reino Unido recomienda la retirada durante un período no inferior a 1 a 2 semanas o más si aparecen síntomas. Del mismo modo, la FDA desaconseja la retirada brusca del baclofeno intratecal. En nuestro paciente con hipo rebelde se calculó que en cuatro años había tenido 31,536,000 episodios de hipo, lo cual lo mantenía deprimido y con intentos fallidos de suicidio. Nuestro enfoque terapéutico fue primordialmente hacia el singulto, síntoma que le ocasionaba las molestias más severas y lo llevó al borde del suicidio. La terapéutica inicial falló por lo que se decidió hacer una prueba de reto con baclofeno obteniéndose una respuesta satisfactoria. La administración de baclofeno es fácil y cómoda, desafortunadamente no es fármaco de fácil adquisición en nuestro país. Seguimos los lineamientos descritos en los casos descritos en la literatura¹⁰ en los que al igual que nuestro paciente se instaló una dosis mínima de baclofeno de 5 mg/12 horas y posteriormente fue necesario un reajuste duplicando la dosis. Turkeyilmaz y Eroglu¹¹ describieron un caso con un tumor esofagogastrico inoperable con un stent esofágico que respondió a baclofeno como monodroga. Se ha probado su efectividad en pacientes con este tipo de endoprotesis esofágica¹² al igual que en cáncer del páncreas¹³ en pacientes con SIDA.¹⁴

Otras alternativas recientes de manejo del hipo intratable son la gabapentina y la pregabalina.^{15,16}

El baclofeno es una alternativa de tratamiento del singulto incoercible. En pacientes con daño real se debe de tener especial cuidado en su dosificación.¹⁷ Los beneficios han sido reportados de estos tratamientos pero debido a un número

bajo de pacientes tratados, con tiempo corto de manejo, y principalmente el peligro potencial de efectos a largo plazo, es prudente vigilar muy de cerca a estos desafortunados enfermos. Los anestesiólogos podemos ampliar nuestro conocimiento sobre éste síntoma controversial y disponer de medicamentos de salvamento cuando la gran mayoría de los fármacos ha fracasado.

Referencias

1. Lewis JH. Hiccups: causes and cures. *J Clin Gastroenterol* 1985 ;7:539-552.
2. Friedman NL. Hiccups: A treatment review. *Pharmacotherapy* 1996;16:986-995.
3. Morett Ri, Torre P, MD. Atonally R, Kumar M, Gabapentin As A Drug Therapy of Intractable Hiccup Because of Vascular Lesion: A Three-Year Follow Up. *The Neurologist* 2004;10:102-106.
4. Sharma P, Morgan JC, Sethi D. Hiccups associated with dopamine agonists in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:774.
5. Miller K, Miller M. Managing common gastrointestinal symptoms at the end of life. *J Hosp Palliative Nurs* 2002;4:34-42.
6. Saito Y, Kimura S, Adachi K, Deguchi K. Effect of baclofen on intractable hiccup. *No To Hattatsu* 2000;32:279-281.
7. Boz C, Velioglu S, Bulbul I, Ozmenoglu M. Baclofen is effective in intractable hiccups induced by brainstem lesions. *Neurol Sci* 2001;22:409.
8. Twycross R. Baclofen for hiccups. *Am J Hosp Palliat Care* 2003;20:149-154.
9. Ramírez FC, Graham DY. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1789-1791.
10. Walker P, Watanabe S, Bruera E. Baclofen, a treatment for chronic hiccup. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:125-132.
11. Turkeyilmaz A, Eroglu A. Use of baclofen in the treatment of esophageal stent-related hiccups. *Ann Thorac Surg* 2008;85:328-330.
12. Katsinelos P, Pilpilidis J, Xiarchos P, Christodoulou K, Papagianis A, Amperiadis P, Eugenidis N. Baclofen therapy for intractable hiccups induced by ultraflex esophageal endoprosthesis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2986-2987.
13. Marino RA. Baclofen therapy for intractable hiccups in pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2000.
14. D'Alessandro DJ, Dever LL. Baclofen for treatment of persistent hiccups in HIV-infected patients. *AIDS* 1997;11:1063-1064.
15. Navarro HA, Rubio L, Jimenez J. Refractory hiccup: Successful treatment with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:186-187.
16. Jatzko A, Stegmeier-Petroianu A, Petroianu GA. Alpha-2-delta ligands for singultus (hiccup) treatment: three case reports. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:756-760.
17. Huang H. Baclofen-induced Neurotoxicity in Chronic Renal Failure Patients with Intractable Hiccups. *South Med J* 2006; 99:1308-1309.