

# Tratamiento del hipo crónico refractario. Revisión sistemática de la literatura y Presentación de un caso clínico tratado con modulación eléctrica.

## Treatment of refractory chronic hiccups. Systematic review of the literature and Presentation of a clinical case treated with electrical modulation.

Carlos Jaime Yepes<sup>1</sup>, José Fernando Zapata<sup>2</sup>, José Hugo Arias<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Clínica las Américas. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>INDEC y Universidad CES. Medellín, Colombia.

<sup>3</sup>Universidad CES. Medellín, Colombia

**Autor para correspondencia:** Carlos Jaime Yepes. Correo: cyepes@une.net.co

### Resumen

Aun con su poca incidencia, el hipo crónico refractario presenta un desafío frente al diagnóstico etiológico que puede ser la clave para el tratamiento del mismo. Proponemos una revisión del diagnóstico y del tratamiento actual e igualmente una revisión sistemática de la literatura con los comparadores de manejo farmacológico vs neuromodulación eléctrica en sus diferentes modalidades. Finalmente se reporta un caso tratado con modulación eléctrica del nervio frénico.

**Palabras Clave:** Hipo crónico, Hipo refractario, Estimulación eléctrica

### Summary

Even with its low incidence, refractory chronic hiccups present a challenge to the etiological diagnosis that may be the key to its treatment. We propose a review of the diagnosis and current treatment and also a systematic review of the literature with comparators of pharmacological management vs. electrical neuromodulation in its different modalities. Finally, a case treated with electrical modulation of the phrenic nerve is reported.

**Keywords:** Chronic hiccups, Refractory hiccups, Electrical stimulation

### Introducción

El hipo crónico es aquel que sobrepasa las 48 horas de evolución, sin embargo, cuando éste persiste en el tiempo y es resistente a los tratamientos médicos conservadores, lo entendemos como un hipo refractario.

Clásicamente el hipo está relacionado con una irritación, patología o masa a nivel gastrointestinal, específicamente a nivel de la orofaringe o del esófago, más raro aun en porción distal del esófago<sup>1</sup> y por lo general está asociado a disfagia mecánica de la orofaringe o del esófago.

El hipo (singultus) es un fenómeno poco comprendido. Este a diferencia de otros reflujos respiratorios y digestivos, no parece servir a ningún fin fisiológico, es sólo una molestia sin objetivo claro y por lo general no está asociado con ninguna enfermedad en particular.

Existen circuitos neuronales cerca del área motora somática y núcleos branquio-motores que regulan la masticación, las expresiones faciales, y una gran variedad de comportamientos orofaciales reflexivos como estornudar, el hipo, bos-

tezar y tragar. Además, hay “centros autonómicos” en la sustancia reticular activante que organizan las actividades eferentes de grupos específicos de neuronas motoras primarias viscerales, incluido en este subgrupo hay grupos distintos de neuronas en la médula ventral-lateral que generan ritmos respiratorios y otros que regulan el centro cardio-inhibitorio.<sup>7</sup>

El hipo puede ocurrir como un componente de lesiones en síndromes neurológicos de la médula espinal lateral, con masas o tumores localizados en la fosa posterior o en la médula espinal y ocasionalmente con elevación generalizada de la presión intra-craneal, asociada a tumores, masas o hidrocefalia, a encefalitis del tronco cerebral o las encefalopatías metabólicas hepáticas o a la uremia.

Se ha descrito también en la enfermedad renal crónica junto con otros síntomas como pérdida del apetito y disminución de peso, náusea, prurito, edema periférico, calambres y piernas inquietas. Así mismo, como lesiones del sistema

nervioso central específicamente en el área del centro respiratorio en el tallo cerebral, asociando a diplopía, distaría y alteraciones en otros nervios craneanos.<sup>8</sup>

En raras ocasiones está relacionado con el uso de medicamentos, particularmente a tratamientos con esteroides. Dado que los desencadenantes del hipo a menudo parecen surgir en epigastrio, sistema digestivo y órganos adyacentes al diafragma, se considera que es un trastorno gastrointestinal reflejo más que respiratorio. Muy frecuentemente es desencadenado por la deglución y el paso de bolo alimenticio a través del esófago hasta el estómago.

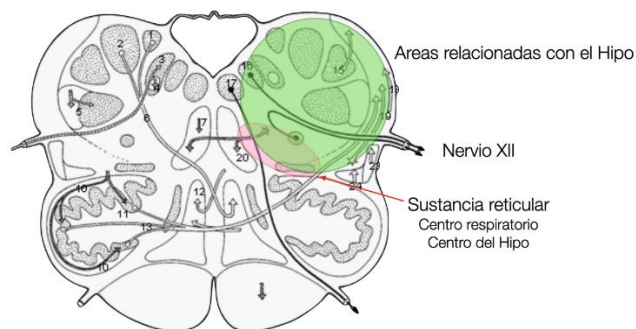
Un estudio fisiológico desarrollado por Newsom Davis ha demostrado que el hipo es el resultado de una potente contracción del diafragma y de los músculos intercostales, seguidos inmediatamente por cierre laríngeo. Esto resulta en poco o nada movimiento neto del aire. Se asume que las proyecciones del tronco cerebral responsable del hipo son independientes de las vías que median la respiración rítmica. Dentro de una sola ráfaga o episodio de hipo, la frecuencia respiratoria permanece relativamente constante y en el tiempo puede oscilar entre 15 y 45 respiraciones por minuto. Las contracciones son más propensas a ocurrir durante la inspiración y son inhibidas por la elevación terapéutica del dióxido de carbono arterial (CO<sub>2</sub>) y el aumento de la presión por masaje del cuello. No hay explicaciones científicas para responder por los innumerables métodos caseros, que se dice que suprimen el hipo (contención de la respiración, pánico o miedo o susto inducidos, anestesia o estimulación del conducto auditivo externo o del tímpano, etc.), en consultas neurológicas de urgencias se acude al Baclofeno, siendo eficaz en ocasiones.<sup>2</sup>

El uso de las inyecciones de ganglios nerviosos (GN) y trayectos nerviosos, está indicado para el tratamiento de hipos intratables. Dado que el GN es parte del arco reflejo del hipo, anestesiando las GN (con potencial denervación) ha sido reportado como útil.<sup>3,4,5</sup> Las inyecciones y la posterior lisis también pueden ser útiles para tratar el dolor de la faringe, cavidad oral y el cuello por la infiltración asociado a cáncer de cabeza y cuello.<sup>5,6</sup>

Existen diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta como la corea y el mioclono, en los que el habla también puede verse afectada de una forma muy característica. El discurso es fuerte, áspero, incorrectamente estresado o acentuado y mal coordinado con la respiración (disartria hiperkinética), a diferencia del defecto de la parálisis pseudo-bulbar o la enfermedad de Parkinson, la corea y el mioclono que causan interrupciones bruscas de las palabras por superposición de movimientos involuntarios de los músculos. Una anomalía se describe también es el "hipo del discurso", en el sentido de que las pausas son inesperadas y aparecen de forma singular.

## Causas

Las causas de disfagia de la orofaringe y el esófago pueden ser las causas del hipo crónico.<sup>1</sup> La disfagia mecánica esofá-



**Figura 1:** Localización de centros del tallo cerebral relacionados con el hipo.<sup>9</sup>

gica por defectos en la pared esofágica, estrechamiento intrínseco por esofagitis inflamatoria o infecciosa, por lesiones químicas o físicas como la radiación y los tumores; son causas de hipo crónico igualmente la compresión extrínseca de origen vascular, las dilataciones de grandes vasos o por masa mediastinal, hematoma o fibrosis postoperatoria

Otro grupo de causas son las relacionadas con la disfagia motora esofágica por enfermedades del musculo liso y sus nervios motores, la escleroderma y las colagenosis, entre ellas el lupus, las miopatías, las distrofias miotónicas y las neuropatías toxico metabólicas.

Por otro lado, los trastornos de la inervación inhibitoria como el espasmo esofágico difuso y la acalasia o secundarios como la enfermedad de Chagas, carcinoma, linfoma, pseudo-obstrucción intestinal, el anillo esofágico inferior contráctil o de origen neuropático.

La disfagia mecánica es un grupo causal importante, sea ella por defectos de pared congénitos, post quirúrgicos, estrechamiento intrínseco inflamatorio o infeccioso, químico, físico o térmico, pero también tumoral, estructural o por compresión extrínseca de masas faríngeas, retro faríngea y hasta las masas tiroideas y osteofitos vertebrales.

Finalmente, el grupo de las disfagias orofaríngeas motoras, donde se encuentran la mayoría de las causas de hipo de origen neurológico.

El primer grupo son las enfermedades de la corteza cerebral y del tronco cerebral con alteración de la conciencia o demencia, se incluyen la enfermedad de Alzheimer, la encefalopatía metabólica, encefalitis, meningitis, accidente cerebrovascular y las lesiones tumorales o expansivas cerebrales. Hay que incluir aquí, aunque ni se ha determinado aún la causa exacta de su fisiopatología, el hipo asociado a la quimioterapia antitumoral. Entre las enfermedades con funciones cognitivas normales, están las lesión cerebral de etiología múltiple, la parálisis cerebral, la rabia, el tétanos y la neurosífilis; la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson y otras lesiones extrapiramidales; la esclerosis múltiple en sus formas de parálisis bulbar y pseudo-bulbar, la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades de la neurona motora; la poliomielitis y síndrome post-poliomielitis; las enfermedades de los nervios craneales (V,

VII, IX, X, XII) y la meningitis basilar (inflamatoria crónica, neoplásica).

Un grupo grande de causas son las neuropatías y las enfermedades neuromusculares, entre ellas el síndrome de Guillain-Barre, la disautonomía familiar, la sarcoidosis y la neuropatía diabética; la miastenia grave el síndrome de Eaton-Lambert, la toxina botulínica y algunos medicamentos como los aminoglucósidos y otras drogas.

Deben tenerse en cuenta también los trastornos musculares como las miositis (polimiositis, dermatomiositis, sarcoidosis), la miopatía metabólica (miopatía mitocondrial, miopatía tiroidea) y las miopatías primarias (distrofia miotónica, miopatía oculo-faríngea).

La hipertensión intracraneana es conocida como causa de hipo, especialmente asociada a tumores cerebrales y cuando se presenta de forma crónica.<sup>10</sup>

De igual forma, lesiones del tallo cerebral como las malformaciones y cavernomas, por su asentamiento en la región reticular se relacionan también con síntomas de hipo intratable.<sup>11,12</sup>

Lesiones del tallo cerebral y la medula espinal cervical que afectan su parte central periacueductal, posiblemente relacionadas con los núcleos del nervio frénico, son causa de hipo crónico intratable.<sup>13,14,15</sup>

## Tratamiento

Los tratamientos para el hipo de aparición reciente generalmente son farmacológicos, el ejemplo clásico es el hipo en la recuperación anestésica, donde es conocido como efecto colateral de algunos agentes anestésicos.

Los agonistas GABA son frecuentemente usados para el tratamiento de la náusea, la tos y el hipo, entre ellos el más usado es el clonazepam.<sup>16</sup>

El uso de las inyecciones de ganglios nerviosos (GN) y trayectos nerviosos, está indicado para el tratamiento de hipos intratables.<sup>20,21</sup> Dado que el GN es parte del arco reflejo del hipo, anestesiando las GN (con potencial denervación) ha sido reportado como útil.<sup>3,4,5</sup> Las inyecciones y la posterior lisis también pueden ser útiles para tratar el dolor de la faringe, cavidad oral y el cuello por la infiltración asociado a cáncer de cabeza y cuello.<sup>5,6</sup>

Los tratamientos para el hipo crónico refractario con estimulación de los nervios periféricos son anecdóticos, casos aislados y descripción de casos, en estos casos reportados los nervios estimulados son el frénico, el glossofaríngeo y el vago; en una búsqueda de la literatura se encontró una revisión sistemática del tratamiento del hipo con acupuntura con y sin inyección de sustancias anestésicas.<sup>17,18,21,22</sup>

## Material y metodología

Proponemos entonces, dada la diversidad de tratamientos para el hipo crónico refractario, una búsqueda sistemática de la mejor evidencia disponible, entendiendo que probable-

mente no existan una evidencia con gran poder para la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes.

Para el tratamiento comparador se buscaron y analizaron los resultados con los medicamentos clásicamente reportados en la literatura: Los agonistas gaba y los agonistas Gaba B, los neuro moduladores del grupo gabapentinoides y pregabalina, y los antipsicóticos clásicos y atípicos.

En el grupo de intervención se hizo la búsqueda sobre la estimulación de los nervios frénico y vago, estimulación eléctrica de la medula espinal y estimulación eléctrica transcraneana.

Se excluyeron los estudios relacionados con la medicina alternativa, homeopatía y acupuntura e igualmente se excluyeron los anejos relacionados con la medicina folclórica.

La pregunta PICOS planteada para revisión sistemática: ¿Es mejor la modulación eléctrica (Vago, Frénico, medula espinal y trans-craneana) comparada con el tratamiento convencional farmacológico, en el tratamiento del hipo crónico refractario?

P Hipo crónico refractario  
I Estimulación eléctrica  
C Vs tratamiento médico farmacológico  
O Resultado mayor a 3 meses en el control de crisis  
S Estudios según criterios de I/E

Se seleccionaron estudios teniendo en cuenta como resultado o desenlace, la mejoría del hipo en más del 50% del tiempo de presentación incluyendo su desaparición completa.

Para parametrizar el efecto en el control o reducción de crisis y la efectividad clínica en el control de crisis, se estipula una reducción de al menos el 50% de las crisis o el tiempo de crisis, si el hipo es permanente.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios observacionales o ensayos clínicos experimentales o cuasi experimentales y series de casos, relacionados con el tratamiento del HCR. Estudios con resultados mayores a 3 meses. Para poder evaluar la eficacia terapéutica del tratamiento médico o con estimulación eléctrica publicados en inglés, francés y español se analizaron en los mismos los datos PICO de forma completa.

### Criterios de exclusión:

Se excluyeron los tratamientos no médicos y de medicina alternativa, igualmente se excluyeron los reportes de 1 caso.

Para el análisis de la revisión sistemática se revisaron todos los estudios encontrados, incluyendo revisiones, RCTs, estudio de series de casos, aun los no controlados y se excluyeron los reportes de casos aislados, en relación con el tratamiento por estimulación eléctrica de nervios periféricos y de la medula espinal para el hipo crónico refractario.

### Fuentes

La búsqueda se hizo en las siguientes fuentes, Medline, AMED, EMBASE, the Cochrane Library. La búsqueda fue lo más exhaustiva posible, durante el periodo de los últimos 5 años hasta diciembre de 2020. Todas las copias que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron leídas en completo.

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos usando los términos relacionados a continuación:

PubMed: ((Chronic) AND (Hiccup)) AND (Therapy) OR (Drug Therapy) OR (Treatment) OR (Therapeutics) OR (Management) OR (Electric Stimulation Therapy) OR (vagus nerve) OR (phrenic nerve).

Embase: ((Chronic) AND (Hiccup)) AND (Therapy) OR (Drug Therapy) OR (Treatment) OR (Therapeutics) OR (Management) OR (Electric Stimulation Therapy) OR (vagus nerve) OR (phrenic nerve).

Cochrane: (Stimulation OR Electrical Stimulation OR Modulation OR Electrical Modulation OR Neuromodulation OR Electrical Neuromodulation OR Peripheral Nerv Stimulation OR Prieferal Nerv Electrical Stimulation OR Therapy OR Drug Therapy OR Treatment OR Therapeutics OR Management) AND (Hiccup OR Hiccough OR Hiccups OR Hiccupping OR Singultus OR Intractable Hiccup OR Intractable Hiccups OR Singultation).

World Cat: ((Chronic) AND (Hiccup)) AND (Therapy) OR (Drug Therapy) OR (Treatment) OR (Therapeutics) OR (Management) OR (Electric Stimulation Therapy) OR (vagus nerve) OR (phrenic nerve). 267 artículos o libros.

Lilacs: Sin resultados

### Resultados de la búsqueda

De un total de 528 artículos, fueron excluidos desde la fuente los estudios repetidos, estudios en animales, los artículos de vulgarización y generalizaciones, quedando para análisis 148 artículos, posteriormente con lectura del resumen del estudio, fueron excluidos 112 artículos relacionados con tratamientos no médicos, alternativos, hipo agudo en el curso de la quimioterapia y reportes de 1 caso, quedando 36 estudios para lectura, de estos se excluyeron los estudios de seguimiento menor a 3 meses, quedando finalmente 16 estudios para análisis completo.

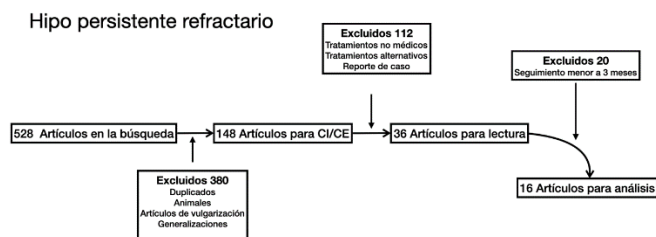


Figura 2. Demostrando la selección de la literatura

### Discusión

En la revisión de la literatura no se encontró ninguna revisión sistemática, excepto una, relacionando la acupuntura con los

tratamientos con infiltraciones y bloqueos. En este se concluye que la evidencia es muy limitada, los RCT son muy pocos y con muy alto riesgo de sesgo.<sup>19</sup>

No se encontraron estudios randomizados incluyendo tratamientos farmacológicos, infiltraciones, bloqueos neurales, estimulación eléctrica medular o de nervios craneanos.

La mayor parte de la literatura médica está dominada por reportes de casos y de tratamientos médicos con pacientes únicos, difíciles de tabular o de analizar por la gran variabilidad de etiologías, tratamientos y resultados.

### Conclusiones

El hipo persistente y refractario es una entidad con múltiples etiologías, la gran mayoría relacionadas a enfermedades, anomalías y lesiones del tracto digestivo superior, de allí la gran variabilidad de tratamientos propuestos en la literatura médica. Merecen especial atención algunas patologías del sistema nervioso central relacionadas con hipo crónico, al igual que el hipo asociado a la quimioterapia para el cáncer.

Los moduladores del sistema nervioso central y periférico han desplazado los tratamientos anteriormente usados en especial los antipsicóticos; los bloqueadores de la bomba de protones continúan siendo utilizados en especial en las patologías relacionadas al esófago y el estómago.

Los bloqueos anestésicos y neurolíticos al igual que la neuromodulación del frénico y del vago son usadas en casos especiales e incapacitantes, con resultados igualmente variables tanto en el tiempo como en la eficacia.

Es importante resaltar la necesidad de conducir estudios clínicos de calidad para mejorar nuestra evidencia frente a esta enfermedad rara, pero altamente incapacitante.

### Presentación de un caso clínico

3330 PFP ID71778714. Casado, 41 años de edad, médico, consulta en junio 2018.

Motivo de Consulta: Hipo. Su enfermedad actual inicia luego de una cirugía bariátrica, con complicaciones relacionadas a necrosis del muñón; fue reintervenido, quedando con hipo crónico severo, en ocasiones con espasmo tetánicos severos del diafragma llevando a "quasi apnea". Fueron instaurados múltiples tratamientos y bloqueos de nervios craneanos sin mejoría.

En la revisión de sistemas, no se encuentra ninguna otra patología neurológica a parte del hipo.

En el examen físico se encuentra un paciente en buen estado general, pálido, con signos vitales normales, su consciencia, funciones cognitivas y lenguaje eran normales, no existía déficit neurológico y el examen de los nervios craneanos era normal. Durante la consulta no presenta crisis de hipo. Diagnostico CIE: R066-HIPO. En el plan de manejo se define descartar una patología local inicialmente, luego evaluar la función diafragmática y ofrecer procedimientos no ablativos. Regresa en junio de 2018, con una RM de la unión taraco abdominal sin patología y una endoscopia del tracto digestivo

superior sin anomalías ni estenosis. Se solicita una prueba de electro conducción del diafragma. En noviembre de 2018 regresa por empeoramiento de las crisis de hipo, principalmente para hablar y comer, siendo casi permanente en ocasiones. Trae una electromiografía que muestra una lesión parcial del frénico izquierdo y se indica una infiltración del nervio frénico y colocación de catéter en el nervio frénico para anestesia continua.

En diciembre de 2018 se hospitaliza durante 5 días para bloqueo regional continuo del frénico izquierdo, sin respuesta positiva. El hipo persiste en ocasiones con gran intensidad, con dificultad para deglutir y respirar por espasmo tónico del diafragma. Se analizaron otras posibilidades de tratamiento, entre ellas, una estimulación eléctrica del nervio frénico.

En febrero de 2019 se coloca un electrodo de 8 contactos bajo el nervio frénico izquierdo y se fija a la fascia de este por una cervicotomía anterior izquierda, se conecta el electrodo a un generador de pulso permanente implantado sobre el musculo pectoral, programándolo a 200 msec, 100 Hz y una amplitud subliminar sensorial y motriz con respecto al plexo braquial.

Una revisión en abril de 2019 demuestra un hipo crónico refractario de muy difícil manejo, con persistencia de este a pesar de la neuromodulación eléctrica, se solicita una tomografía del cuello volumétrica mostrando el electrodo en correcta posición. Persiste con hipo severo y espasmos del diafragma, es incapaz de respirar y alimentarse. Se cambia la polaridad y frecuencia del generador con programas de auto manejo de altas y bajas frecuencias.

En junio de 2019, se programa el generador a 0.6 Volt, 130 Hz y 120 msec, el paciente refiere hipo solo al tragar. Se modifica nuevamente la programación del generador. Se inicia un seguimiento de los diferentes programas en una tabla de Excel para ver resultados de 1 a 10 puntos en sus actividades de la vida diaria y se solicita un estudio de deglución. El paciente lleva más de 1 año incapacitado.

Una revisión en agosto de 2019 muestra que los programas de baja frecuencia no le ayudan, se define un programa de frecuencia media en 60 Hz y se aumenta el voltaje hasta estimulación del plexo y del Nervio Accesorio y se solicita una prueba de deglución con bario. En octubre 2019 trae a la consulta una endoscopia y un esófago baritado sin alteración obstructiva, se trabaja con la hipótesis de un trastorno funcional y el paciente permanece incapacitado.

En mayo de 2020, refiere mucha mejoría, está trabajando de nuevo en el sistema de regulación aérea regional de urgencias médicas. Esta sin hipo en la noche y parte de la mañana, aun con deglución de alimentos el hipo no aparece, este comienza en las tardes y se controla aumentando progresivamente la estimulación. La endoscopia funcional muestra alteración en la unión con el cardiacas.

## Bibliografía

1. Medicina interna de Harrison Ed17.
2. Newsom Davis J: An experimental study of hiccup. Brain

39:851, 1970. Adams and Victor's Principles of Neurology. Eighth Edition Allan H.Ropper, M.D., Robert H. Brown, D.Phil., M.D. McGraw-Hill Medical Publishing Division.

3. Babacan A, Ozturk E, Kaya K. Relief of chronic refractory hiccups with glossopharyngeal nerve block. *Anesth Analg.* 1998; 87(4):980.

4. Gallacher BP, Martin L. Treatment of refractory hiccups with glossopharyngeal nerve block. *Anesth Analg.* 1997; 84(1):229.

5. Wallace MS, Leung AV, McBeth MD. Malignant pain. In: Raj PP, editor. *Textbook of regional anesthesia.* New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 572.

6. Peripheral Nerve Entrapments Clinical Diagnosis and Management. Andrea M. Trescot, MD, ABIPP, FIPP ISBN 978-3-319-27480-5 ISBN 978-3-319-27482-9 (eBook) DOI 10.1007/978-3-319-27482-9

7. Neuroscience / edited by Dale Purves [et al.]. 3rd ed. ISBN 0-87893-725-0

8. Adams And Victor's Principles Of Neurology Eighth Edition Allan H.Ropper, M.D., Robert H. Brown, D.Phil., M.D. McGraw-Hill Medical Publishing Division.

9. Baehr, Mathias. Duus' neurologisch-topische Diagnostik. English Duus' topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms/Mathias Baehr, Michael Frostier; with contributions by Wilhelm Kueker; translated by Ethan Taub; illustrated by Gerhard Spitzer. 4th, rev. ed. p.; cm. ISBN 313- 6128044

10. Glioblastoma multiforme: pathology, natural history and treatment Kathleen A. Kelly, John M. Kirkwood and Daniel S. Kapp *Cancer Treatment Reviews* (1984), 11, 1-26

11. Brainstem cavernous malformations. Bradley A. Gross, M.D.H. Hunt Batjer, M.D.Issam A. Awad, M.D.Bernard R. Bendok, M.D., *Neurosurgery* 64:E805–E818, 2009 DOI: 10.1227/01. NEU.0000343668.44288.18

12. Wang CC, Liu A, Zhang JT, Sun B, Zhao YL: Surgical management of brainstem cavernous malformations: Report of 137 cases. *Surg Neurol* 59:444–454, 2003.

13. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review *Journal of Autoimmunity* 48-49 (2014) 134e142. Wingerchuk DM, Weinshenker BG.

14. Acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis, and neuromyelitis optica. *Contin (Minneapolis)* 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):944e67. PubMed PMID: 23917095. Epub 2013/ 08/07. eng. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M.

15. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005 Jun;4(6):341e8. PubMed PMID: 15907738. Epub 2005/05/24. eng. Dimitrios Karussis

16. Taste and smell: an update / editor, Thomas Hummel, Antje Welge-Lüssen. p.; cm. – (Advances in oto-rhino-laryngology; v. 63) ISBN 3-8055-8123-8

17. *Complementary Therapies in Medicine* (2012) 20, 447-455

18. Acupuncture for cancer patients suffering from hiccups: A systematic review and meta-analysis Tae-Young Choia, Myeong Soo Leea,b,\*, Edzard Ernstb
19. Acupuncture for cancer patients suffering from hiccups: A systematic review and meta-analysis. Tae-Young Choia, Myeong Soo Leea,b, Edzard Ernstb. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
20. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence. *Anesth Analg*. 2011 Oct;113(4):904-25. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182285e01. Epub 2011.
21. Phrenic nerve stimulation (diaphragm pacing) in chronic singultus. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1984 Jul;27(4):115-6. doi: 10.1055/s-2008-1053671. Fodstad H, Blom S.
22. Refractory central supratentorial hiccup partially relieved with vagus nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jul;81(7):821-2. doi: 10.1136/jnnp.2009.179929. Longatti P, Basaldella L, Moro M, Ciccarino P, Franzini A.