



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

SÍNDROME DE HIPEREMESE CANNABINOIDE

Unha complicación en consumidores crónicos

SÍNDROME DE HIPEREMESIS CANNABINOIDE

Unha complicación en consumidores crónicos

CANNABINOID HYPEREMESIS SYNDROME

A complication in chronic patients

Autora: María Pardilla Andújar

Titora 1: Ana María Bermejo Barrera

Titora 2: Inés Sánchez Sello

Departamento: Ciencias Forenses, Anatomía
Patolóxica, Ginecología y Obstetricia y Pediatría.

Grao en Medicina

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. ABREVIATURAS.....	6
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1 EFECTOS TÓXICOS DEL CANNABIS	12
3.1.1 SÍNDROME DE HIPEREMESIS CANNABINOIDE	14
4. OBJETIVOS	16
5. METODOLOGÍA	17
5.1 SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	17
6. RESULTADOS.....	20
6.1 DESCRIPCIÓN CLÍNICA	20
6.2 PREVALENCIA	21
6.3 FISIOPATOLOGÍA.....	21
6.4 DIAGNÓSTICO	26
6.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	28
6.6 TRATAMIENTO.....	29
6.6.1 Manejo de la fase aguda.....	30
6.6.2 Tratamiento Profiláctico	32
6.6.3 Prevención de la reincidencia	32
6.7 COMPLICACIONES Y CASOS FATALES.....	33
7. DISCUSIÓN	38
8. CONCLUSIONES	41
9. BIBLIOGRAFÍA	42
10. ANEXO. <i>Tratamientos utilizados en el CHS, principales resultados y limitaciones.</i>	45

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS) se informó por primera vez hace más de 20 años, no obstante, sigue siendo una entidad clínica poco conocida. Son todavía escasos los estudios sobre el mismo, su fisiopatología y tratamiento. La legalización de la marihuana puede incrementar la prevalencia de CHS, por lo que conocer bien este síndrome es importante para los profesionales sanitarios.

OBJETIVOS: Describir el CHS analizando en profundidad sus criterios diagnósticos, identificando factores de riesgo o etiológicos que se asocian al consumo crónico de cannabis, contrastando los diferentes tratamientos disponibles y, por último, reflexionando sobre su impacto.

METODOLOGÍA: Búsqueda bibliográfica de artículos científicos publicados desde 2018 hasta la actualidad en bases de datos como *PubMed*, *Scopus* y *Web Of Science* además del empleo de libros de texto y recursos online disponibles.

RESULTADOS: La clasificación Roma IV cataloga al CHS como un trastorno gastroduodenal funcional, caracterizado por episodios de vómitos estereotipados asociados a dolor abdominal, que puede desencadenar complicaciones y casos fatales. La prevalencia del síndrome está en incremento. Su fisiopatología se basa en el efecto que produce el THC en diferentes receptores del organismo, entre los que destacan el receptor cannabinoide tipo 1, el receptor cannabinoide tipo 2 y el receptor de potencial transitorio V1. El tratamiento del CHS consiste en medidas de apoyo para la fase aguda, haloperidol, lorazepam, droperidol y crema de capsaicina. La nabilona y dronabinol pueden ayudar a la prevención de la reincidencia, siendo la abstinencia al cannabis el método definitivo.

CONCLUSIONES: Es importante destacar la necesidad de una mayor investigación en el área del CHS, siendo clave a la hora de adquirir capacidades de diagnóstico y tratamiento precoz, pudiendo así ahorrar recursos y prevenir complicaciones y casos fatales.

PALABRAS CLAVE: “Cannabis”, “vómitos cíclicos”, “endocannabinoides”, “baños de agua caliente”, “hiperémesis”, “abstinencia”.

RESUMO

INTRODUCCIÓN: O síndrome de hiperemese cannabinoide (CHS) informouse por primeira vez hai máis de 20 anos, porén, segue a ser unha entidade clínica pouco coñecida. Son aínda escasos os estudos sobre este, a súa fisiopatoloxía e tratamento. A legalización da marihuana pode incrementar a prevalencia de CHS, polo que coñecer ben este síndrome é importante para os profesionais sanitarios.

OBXECTIVOS: Describir o CHS analizando polo miúdo os seus criterios diagnósticos, identificando factores de risco ou etiolóxicos que se asocian ao consumo crónico de cannabis, contrastando os diferentes tratamentos dispoñibles e, por último, reflexionando sobre o seu impacto.

METODOLOXÍA: Búsqueda bibliográfica de artigos científicos publicados dende 2018 ata a actualidade en bases de datos como *PubMed*, *Scopus* e *Web Of Science*, ademáis do emprego de libros de texto e recursos online dispoñibles.

RESULTADOS: A clasificación Roma IV cataloga o CHS coma un trastorno gastroduodenal funcional, caracterizado por episodios de vómitos estereotipados asociados a dor abdominal, que pode desencadear complicacións e casos fatais. A prevalencia do síndrome está en incremento. A súa fisiopatoloxía baséase no efecto que produce o THC en diferentes receptores do organismo, destacando entre eles o receptor cannabinoide tipo 1, o receptor cannabinoide tipo 2 e o receptor de potencial transitorio V1. O tratamento do CHS consiste en medidas de apoio para a fase aguda, haloperidol, lorazepam, droperidol e crema de capsaicina. A nabilona e dronabinol poden axudar á prevención da reincidencia, sendo a abstinencia ao cannabis o método definitivo.

CONCLUSIÓNS: É importante salientar a necesidade dunha maior investigación no eido do CHS, sendo chave á hora de adquirir capacidades de diagnóstico e tratamento precoz, sendo quen de aforrar recursos e previr complicacións e casos fatais.

PALABRAS CHAVE: “Cannabis”, “vómitos cíclicos”, “endocannabinoides”, “baños de auga quente”, “hiperemese”, “abstinencia”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS) was first reported over 20 years ago; however, it remains a poorly understood clinical entity. Studies on CHS, its pathophysiology, and treatment are still scarce. The legalization of marijuana may increase the prevalence of CHS, so a good understanding of this syndrome is important for healthcare professionals.

OBJECTIVES: To describe CHS by analyzing its diagnostic criteria in depth, identifying risk factors or etiological factors associated with chronic cannabis use, contrasting the different available treatments, and finally, reflecting on their impact.

METHODOLOGY: Bibliographic search of scientific articles published from 2018 to the present in databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, as well as the use of textbooks and available online resources.

RESULTS: The Rome IV classification categorizes CHS as a functional gastroduodenal disorder characterized by episodes of stereotyped vomiting associated with abdominal pain, which can lead to complications and fatal cases. The prevalence of the syndrome is increasing. Its pathophysiology is based on the effect of THC on different receptors in the body, including cannabinoid receptor type 1, cannabinoid receptor type 2 and Transient Receptor Potential V1 receptor. Treatment for CHS consists of supportive measures for the acute phase, haloperidol, lorazepam, droperidol, and capsaicin cream. Nabilone and dronabinol may help in relapse prevention, with cannabis abstinence being the definitive method.

CONCLUSIONS: It is important to emphasize the need for further research in the area of CHS, as it is key to acquiring diagnostic and early treatment skills, thereby saving resources and preventing complications and fatal cases.

KEYWORDS: "Cannabis", "cyclic vomiting", "endocannabinoids", "hot water baths", "hyperemesis", "abstinence".

2. ABREVIATURAS

- 2-AG: 2-Araquidonoilglicerol
- AEA: N-Araquidonoiletanolamina
- CAST: *Cannabis Abuse Screening Test*
- CB1: Receptor cannabinoide tipo 1
- CB2: Receptor cannabinoide tipo 2
- CBC: Cannabicromeno
- CBD: Cannabidiol
- CBG: Cannabigerol
- CBN: Cannabinol
- CBV: Cannabidivarina
- CHS: *Cannabinoid Hyperemesis Syndrome*
- CUD: Trastorno por consumo de cannabis
- CVS: *Cyclic Vomiting Syndrome*
- D2: Receptor de Dopamina
- DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
- ECG: Electrocardiograma
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- FA: Fibrilación Auricular
- FDA: *Food and Drug Administration*
- FENa: Excreción fraccionada de sodio
- GI: Gastrointestinales
- HPA: *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*
- I.V.: Intravenosa
- N/V: náuseas/vómitos
- NMD: Neumomediastino
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- TC: Tomografía Computerizada
- TFG: Trabajo Fin de Grado
- THC: Tetrahidrocannabinol
- THC-COOH: 11-Nor-Carboxi- Δ 9-Tetrahidrocannabinol
- THCV: Tetrahidrocannabivarina
- TRPV1: Receptor de potencial transitorio V1

3. INTRODUCCIÓN

El consumo de cannabis ha experimentado un aumento significativo en su popularidad en las últimas décadas. A medida que su uso se generaliza y se vuelve más aceptado socialmente, se evidencian más efectos negativos para la salud asociados a su consumo crónico.

El aumento de la frecuencia de consumo y la potencia del cannabis utilizado, junto a la proliferación de formas alternativas de consumo y al uso de dispositivos de vapor, plantean nuevos desafíos tanto para la salud pública como para la práctica clínica (1)

El Cannabis es la droga ilegal más consumida entre la población española, sin importar el rango de edad. Su principal consumo es en forma de marihuana o hachís. Por el contrario, el consumo de cannabinoides sintéticos en España está poco extendido entre la población (1).

Según la Encuesta sobre Alcohol y Drogas en Población General en España EDADES, en 2020 el 37,5% de los encuestados admitió el consumo de cannabis alguna vez en su vida, el 10,5% durante el último año y el 8% durante el último mes, un 2,9% declaró consumirlo a diario (1). Estas cifras se han visto aumentadas en la Encuesta EDADES del 2022 (Fig. 1), ascendiendo al 40,9% el consumo de cannabis alguna vez en la vida, al 10,6% en el último año y 8,6% último mes. No obstante, parece que el consumo diario (2,8%) se mantiene en niveles similares a los de la encuesta previa (2).



Figura 1. Informe de la prevalencia del consumo de cannabis (%) en los últimos años y edad media de inicio en el consumo de cannabis en la población española de 15-64 años (2).

El cannabis es la sustancia ilegal más consumida entre la población española de 15 a 64 años (EDADES 2022). Este consumo destaca en varones jóvenes. Los hombres empiezan a consumir cannabis antes que las mujeres (18,1 y 19,1 años, respectivamente), situándose la edad media de inicio en torno a 18,5 años (Fig. 1). Según la encuesta realizada en estudiantes de 14 a 18 años (ESTUDES), la edad de inicio en este grupo poblacional es de 14,9 años, la más baja de todas las sustancias ilegales. Además, la incidencia de consumo entre los estudiantes de 14 a 18 años se encuentra en aumento. La disminución de la percepción de riesgo y el aumento de la disponibilidad, junto con la percepción entre la población del cannabis como la sustancia ilegal más accesible, son factores que se relacionan directamente con este aumento en las prevalencias y frecuencias de consumo (1).

En la mayoría de los casos, el consumo de cannabis es ocasional o por tener la experiencia de probar la droga por curiosidad. No obstante, algunos consumidores presentan un patrón de consumo problemático (1). En 2022, 603.497 personas entre 15 y 64 años obtuvieron una puntuación ≥ 4 puntos en la escala CAST (*Cannabis Abuse Screening Test*). La escala CAST es un instrumento de cribado cuyo objetivo consiste en identificar patrones o conductas de riesgo asociadas al consumo de cannabis en el último año. Para ello formula 6 preguntas (Tabla 1). Un resultado ≥ 4 es considerado problemático. Esto está en relación con el hecho de que en los últimos 10 años el Cannabis haya sido la segunda sustancia que más admisiones a tratamiento ambulatorio por abuso o dependencia ha generado en la población general, por detrás de la cocaína (1).

Tabla 1. Cuestionario CAST (1).

Pregunta	Opciones de respuesta
1. ¿Ha fumado cannabis antes del mediodía?	Nunca Raramente De vez en cuando Bastante a menudo Muy a menudo
2. ¿Ha fumado cannabis estando solo/a?	
3. ¿Ha tenido problemas de memoria al fumar cannabis?	
4. ¿Le han dicho los amigos o miembros de su familia que debería reducir el consumo de cannabis?	
5. ¿Ha intentado reducir o dejar de consumir cannabis sin conseguirlo?	
6. ¿Ha tenido problemas debido a su consumo de cannabis (disputa, pelea, accidente, mal resultado escolar, bajo rendimiento laboral)? ¿Cuáles?	

En nuestro país, en el año 2021, en un 22,9% de las muertes debidas a reacción aguda a drogas ha estado presente el cannabis. Para ser más exactos, el cannabis ha estado presente en 208 defunciones notificadas en ese año (2).

La planta de la Marihuana, *Cannabis sativa* (Fig. 2), ha sido cultivada desde hace siglos por los humanos. Su uso data del año 3.900 aC (3). Contiene más de 600 componentes farmacológicamente activos. Esta planta se utilizó con fines medicinales durante varios cientos de años, presentando gran cantidad de aplicaciones (4).

La Marihuana puede ser cultivada de manera natural o se pueden producir y consumir cannabinoides sintéticos que intentan simular los efectos de la cultivada naturalmente. Entre los sintéticos, los más conocidos son “Cloud 9”, “Spice”, “herbal incense”, “K2” y “Mojo” (3).



Figura 2. Lámina de *Cannabis sativa* L. Disponible en: <https://www.cannabismed.org/?lng=es>

El Cannabis es rico en fitocannabinoides, cuyas estructuras químicas se muestran en la figura 3. Corresponden a grupos de C₂₁ o C₂₂ de compuestos terpenofenólicos que contienen principalmente delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), Δ^9 -tetrahidrocannabivarina (THCV), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) y cannabidivarina (CBV) (4). Esta planta también contiene compuestos fenólicos, entre los que destacan los flavonoides.

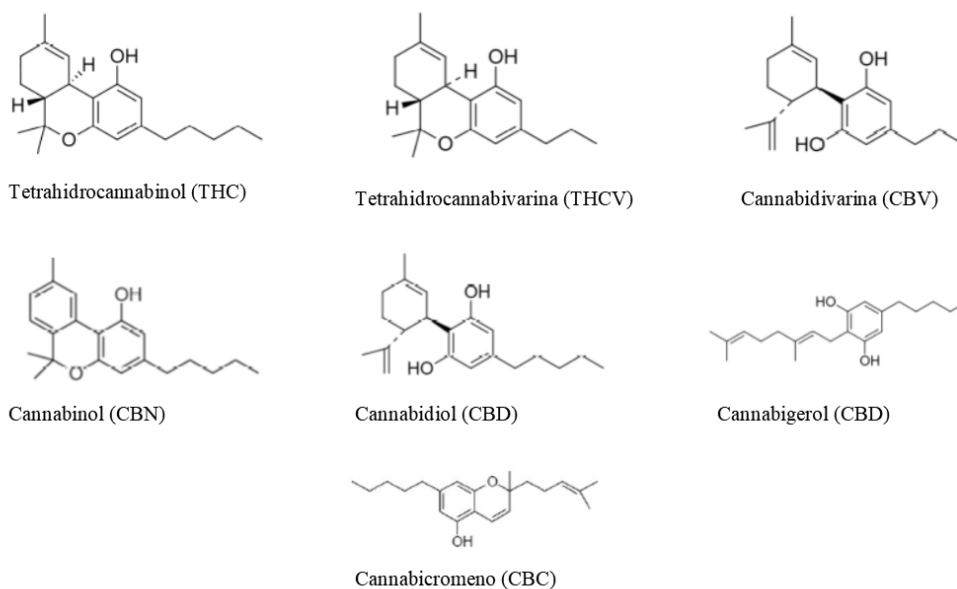


Figura 3. Estructura química de los fitocannabinoides (4).

El principal agente psicoactivo del cannabis es el THC. Este compuesto se une a los receptores cannabinoides del cerebro que median la emesis, el apetito y el estado de ánimo. Es por ello, por lo que la marihuana se denomina cannabinoide (5). Además, el THC se considera el componente más importante debido a sus propiedades farmacológicas y efectos tóxicos.

El mecanismo de acción del THC se basa en la activación que éste ejerce sobre el receptor cannabinoide 1 acoplado a la proteína G (CB1) y el receptor cannabinoide CB2 (6). Los receptores CB1 y CB2 componen el sistema cannabinoide endógeno, consistente en un complejo sistema de comunicación intercelular que se extiende por el cerebro y diversos órganos y tejidos del organismo. El sistema endocannabinoide desempeña un papel crucial en el desarrollo, modulación y función neuronal y está involucrado en la regulación de procesos como el apetito, el dolor, la sensación de placer, el sistema inmune, el humor y la memoria (6).

El receptor CB1 se expresa principalmente en el intestino, a nivel de neuronas mientéricas y submucosas y en células no neuronales como las células epiteliales. Por su parte, el receptor CB2 se expresa en células epiteliales e inflamatorias y, en menor medida, en neuronas mientéricas y submucosas. Los cannabinoides actúan a nivel del sistema inmunológico y las respuestas inflamatorias, así como sobre las funciones neuromusculares y sensoriales de los órganos digestivos, entre los que se incluyen el páncreas y el hígado (6).

Entre los endocannabinoides más estudiados encontramos la N-araquidonoiletanolamina (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG). La AEA actúa como agonista parcial en los receptores CB tipo 1 (CB1), por el contrario, es inactiva en los receptores CB tipo 2 (CB2). El 2-AG se comporta como un agonista total de los receptores CB1 y CB2 (4). En la figura 4 se puede observar el proceso de síntesis de AEA y 2-AG en las neuronas postsinápticas, su liberación en la sinapsis y la unión a los receptores CB1, CB2, GPR55 y al receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1). Los endocannabinoides modifican así la actividad de diferentes proteinquinasas, modulan canales y liberan neurotransmisores como acetilcolina o norepinefrina. Y, por último, los endocannabinoides sufren recaptación en la neurona postsináptica con el fin de ser hidrolizados.

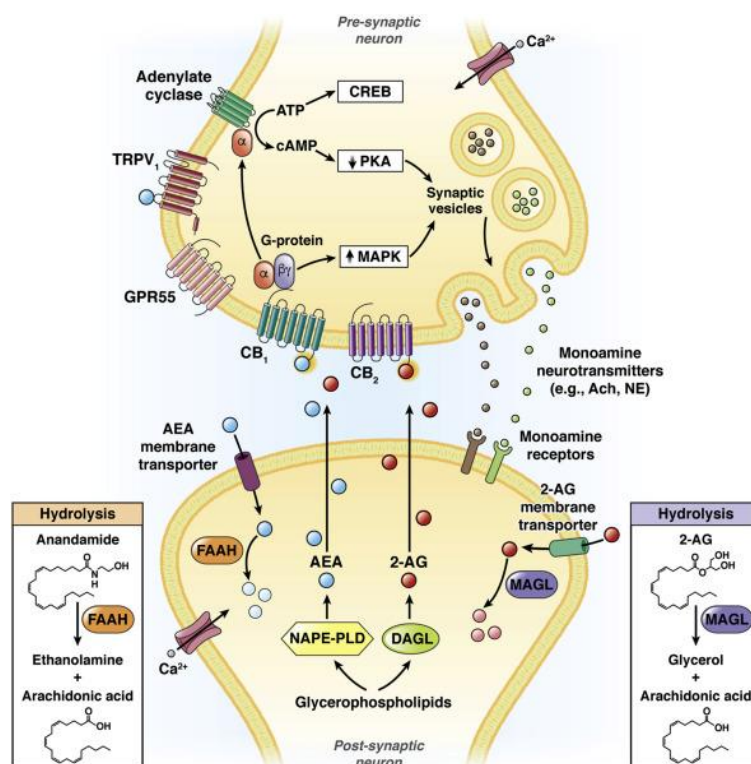


Figura 4. Síntesis, acción e hidrólisis de los endocannabinoides (6).

En la figura 5 se muestra la conformación del sistema cannabinoide endógeno, compuesto por cannabinoides endógenos, receptores de cannabinoides y proteínas transportadoras, sintetizadoras y que degradan los endocannabinoides (7).

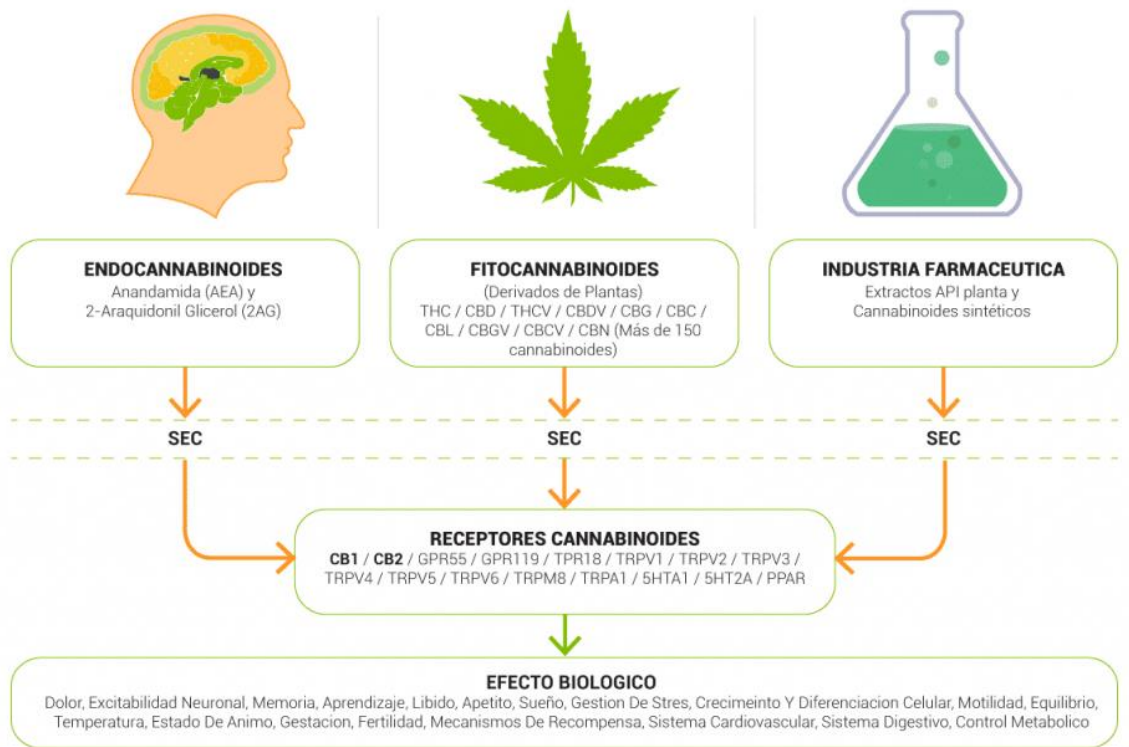


Figura 5. Sistema Endocannabinoide. Figura disponible en <https://www.kalapa-clinic.com/cannabinoides/>

La marihuana cultivada y los cannabinoides sintéticos se unen a los mismos receptores. El agonismo parcial de las formas naturales con los receptores cannabinoides es bien conocido, al contrario del de las formas sintéticas, que puede ser impredecible (3). Los cannabinoides sintéticos tienden a unirse a los receptores cannabinoides con mucha mayor afinidad y eficacia, pues actúan como agonistas completos. Por lo tanto, se obtendrá una mayor potencia en sus efectos psicotrópicos, aumentando el riesgo de toxicidad aguda, enfermedades crónicas e incluso muerte (3).

El uso del cannabis en la reducción de la inflamación gastrointestinal, pancreática o hepática, así como en el tratamiento del dolor y los trastornos funcionales es conocido desde hace décadas. Sin embargo, los cannabinoides también están relacionados con la hiperemesis y el síndrome de vómitos cíclicos (6). Se han encontrado efectos perjudiciales en el desarrollo del feto al usarse en el tratamiento de náuseas y vómitos durante el embarazo. También pueden ocultar síntomas en pacientes que sufren enfermedades inflamatorias intestinales. Por este motivo, hacen falta estudios para aclarar este doble efecto beneficioso a la vez que perjudicial.

Los cannabinoides actúan en el tracto digestivo sobre los nervios colinérgicos o VIPérgicos, plexos submucosos y mientéricos. De modo similar, actúan sobre las criptas de las células epiteliales. Destacan sus efectos indirectos en las células del músculo liso. También participan en la regulación de la ingesta de alimentos, náuseas y vómitos, protección gástrica, motilidad intestinal, sensación visceral, inflamación intestinal, transporte de iones y proliferación de células intestinales (6). Asimismo, actúan a nivel del sistema nervioso central,

pudiendo ocasionar efectos adversos como la somnolencia o la psicosis. El CB1 se expresa en el cerebro, se encuentra distribuido por los ganglios basales, hipocampo, corteza y cerebelo, implicándose así en la función motora, memoria, cognición y la analgesia (4).

Podemos encontrar beneficio en el uso de los cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico, la espasticidad y náuseas o vómitos debidos a la quimioterapia. Se han empleado también para el aumento de peso en pacientes con VIH, trastornos del sueño y síndrome de Tourette. Igualmente, se ha comprobado cierta eficacia en pacientes con dolor neuropático crónico (6).

No obstante, el riesgo de eventos adversos a corto plazo como taquicardia, agitación y náuseas se incrementa con el uso del Cannabis. Además, ciertas psicosis, manías e ideación suicida se relacionan con el uso de algunos de estos compuestos y se recomienda que los pacientes que vayan a ser tratados con cannabinoides cumplimenten cuestionarios validados sobre ideas suicidas y sean evaluados antes y durante el tratamiento con estos compuestos (6).

Por otro lado, se ha observado un incremento en la concentración de THC en los productos decomisados, hecho que se podría relacionar con el aumento de la prevalencia del cannabis como responsable de las urgencias relacionadas con el consumo de sustancias. Se estima que puede llegar a suponer el 50% del total de urgencias relacionadas con el consumo de drogas.

3.1 EFECTOS TÓXICOS DEL CANNABIS

Como se comentó anteriormente, son numerosos los usos terapéuticos que proporciona el cannabis en distintas afecciones de la salud. No obstante, son muchos los estudios que han demostrado el gran impacto socioeconómico y en la salud debido al consumo crónico (8).

A continuación, se enumerarán los diferentes efectos adversos que puede ocasionar el consumo crónico de Cannabis en los diferentes aparatos o sistemas del organismo.

En primer lugar, puede ocasionar lesiones a nivel renal, entre ellas destaca la necrosis tubular y la dilatación del túbulo proximal (5).

Por otro lado, ocasiona el Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide, consistente en náuseas, vómitos y dolor epigástrico que no cesan con los tratamientos habituales (5). La fisiopatología de este síndrome es poco conocida y difícil de entender, por lo que revisar la información científica publicada al respecto será uno de los objetivos del presente Trabajo de Fin de Grado (TFG).

El cannabis produce hepatotoxicidad, pudiendo ocasionar hepatomegalia, esplenomegalia o hepatoesplenomegalia, con sus respectivas alteraciones clínicas y de laboratorio. Además, la asociación con la lesión hepática aguda ocasionará ictericia, dolor y plenitud abdominal. En consonancia, los consumidores pueden presentar signos de metabolopatía relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina (modulados por la activación del receptor CB2). Los receptores CB2 en el hígado se activan en presencia de consumo de marihuana provocando fibrosis hepática, cirrosis y aumentando la posibilidad de carcinoma hepatocelular. No obstante, diferentes estudios disponibles han demostrado que el principal efecto del consumo crónico de cannabis sobre el hígado es la presencia de un cuadro clásico de hepatitis aguda (5).

Asimismo, diversos estudios realizados en ratones han propuesto al cannabinoide endógeno anandamida como un mediador en la pancreatitis necrotizante, empeoramiento del edema e inflamación pancreática (5).

El consumo de Cannabis puede ocasionar efectos cardiovasculares negativos, entre los que destacamos el aumento inmediato de la frecuencia cardíaca durante más de una hora junto al aumento de la presión arterial sistólica, pudiendo ocasionar fibrilación auricular (FA). El aumento de la frecuencia cardíaca es dosis-dependiente. No obstante, el consumo crónico ocasionará una caída en la frecuencia cardíaca con posterior disminución de la presión arterial (5). El aumento de los niveles de carboxihemoglobina da lugar a la reducción de los niveles de oxígeno en sangre. Son posibles los accidentes cardiovasculares como el síndrome coronario agudo, miocardiopatía por estrés, arritmias cardíacas, accidentes cerebrovasculares e incluso la muerte. El riesgo de infarto agudo de miocardio se ve incrementado hasta cinco veces por este consumo crónico. Además, se han descrito casos de FA en pacientes jóvenes consumidores de cannabis (4).

Con respecto a los efectos pulmonares, podemos destacar el aumento de riesgo de padecer asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y neumonía debido al consumo habitual. Se asocia broncodilatación a la exposición a corto plazo de marihuana. En consonancia, la liberación de gases químicos nocivos daña el revestimiento epitelial bronquial y la capa protectora de surfactante en los alveolos, alterando el intercambio gaseoso normal y conduciendo así a hipoxia y distrés respiratorio agudo. Por su parte, el humo producido en la combustión de la marihuana es más dañino que el humo del tabaco para los pulmones, en contraposición a lo que piensa la gente de a pie. Este humo ocasiona hiperreactividad bronquial, inflamación pulmonar, enfisema y destrucción tisular. Un paquete de tabaco equivale a un sólo cigarrillo de marihuana al día para inducir el riesgo de tumores malignos. También contiene el doble de sustancias químicas nocivas (comparadas con las contenidas en el humo de tabaco). Terminando con la comparación de tabaco y marihuana y sus efectos sobre el aparato respiratorio, cabe destacar que los niveles de carboxihemoglobina son cinco veces más altos en los fumadores de marihuana que en los de tabaco (4).

Por otro lado, sobre el cerebro ocasiona cambios en la densidad de la materia gris o blanca en distintas regiones cerebrales. Mayoritariamente se encuentran cambios degenerativos en la amígdala y el hipocampo (4). Se han observado cambios morfológicos y funcionales en estructuras cerebrales relacionadas con el aprendizaje y la memoria.

Distintos estudios demostraron una disminución de volumen de materia gris en corteza temporal, polo temporal, circunvolución parahipocampal, corteza orbitofrontal e ínsula izquierda en consumidores habituales de cannabis. Se objetivaron también alteraciones en regiones cerebrales relacionadas con la motivación y la toma de decisiones (4). En contraposición, hay estudios que constatan un incremento del volumen de materia gris cerebelar después de un consumo crónico de cannabis, así como alteraciones de la actividad cerebelosa tanto después de un uso agudo como crónico. Además, también evidenciaron déficits en la memoria, la toma de decisiones y el aprendizaje asociativo (5).

El consumo agudo de cannabis se ha asociado con conductas de riesgo, tanto en consumidores crónicos como en esporádicos. Entre los efectos secundarios más comunes se documentan mareos, recaída de la esclerosis múltiple, alteraciones del sueño y un empeoramiento de las capacidades para codificar, recordar y reconocer (5).

Por último, cabe destacar la gran comorbilidad psiquiátrica que ocasiona el consumo de estas sustancias, como trastornos del estado de ánimo, ansiedad y trastornos psicóticos (4).

A modo de resumen, la figura 6 muestra los principales efectos tóxicos de los cannabinoides.

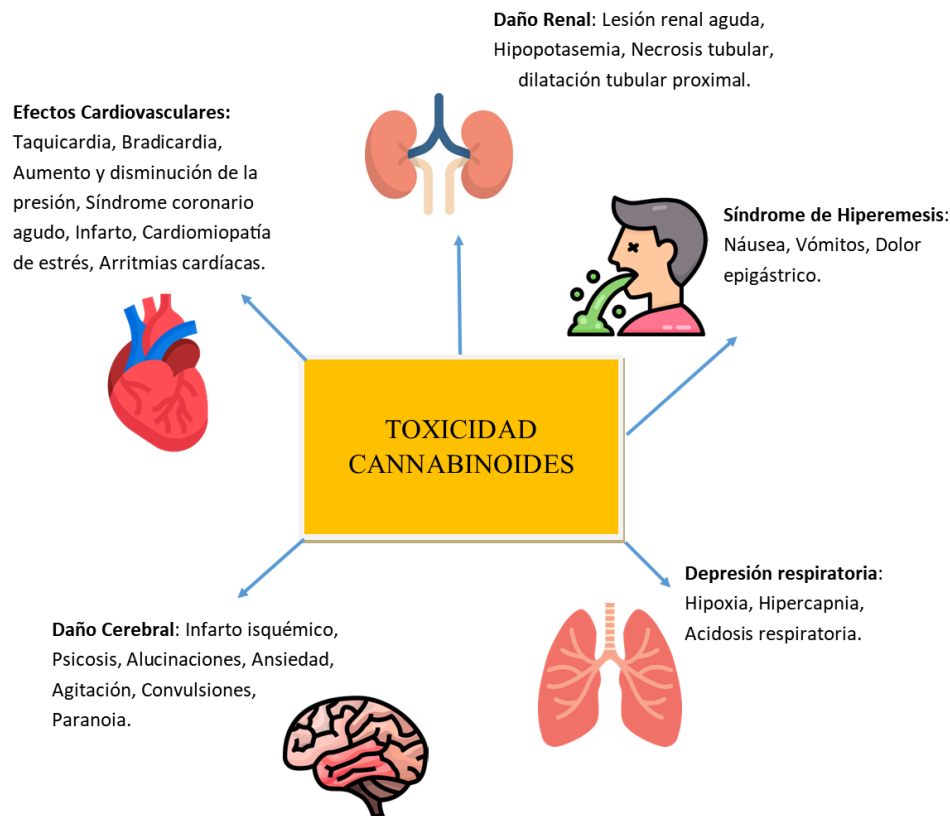


Figura 6. Toxicidad de los cannabinoides. Figura de elaboración propia.

3.1.1 SÍNDROME DE HIPEREMESIS CANNABINOIDE

El Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide (CHS —*Cannabinoid Hyperemesis Syndrome*—) fue descrito por primera vez en 2004 por Allen et al. (9). Consiste en un trastorno funcional del eje intestino-cerebro (3) cuyos síntomas se explican principalmente por vómitos cíclicos intensos asociados con dolor abdominal y náuseas en el contexto del consumo crónico diario o habitual de cannabis (9). Es característica la alternancia de episodios sintomáticos y asintomáticos. Además, el único tratamiento documentado hasta la fecha que consigue un cese de la enfermedad ha sido la interrupción del consumo de cannabis.

Este síndrome está siendo reportado cada vez más por los servicios de urgencias de todo el mundo. No obstante, a pesar del aumento del número de diagnósticos de CHS en entornos de cuidados intensivos y urgencias, las causas fundamentales y los factores de riesgo del CHS siguen siendo una incógnita (8).

A lo largo del proceso diagnóstico del síndrome, los pacientes acumulan visitas y hospitalizaciones en los boxes de Urgencias, sometiéndose a su vez a multitud de pruebas de imagen, como por ejemplo TC (Tomografía Computerizada) o endoscopias (9).

En la actualidad hay dos problemas clave a la hora de diagnosticar este síndrome. Por un lado, no hay consenso sobre los síntomas clínicos definitorios y, por otro lado, las diferentes formas de presentación en el paciente que pueden no indicar claramente un CHS. Estos dos problemas confirman la importancia de la realización de una historia social detallada.

Entre los tratamientos utilizados figuran la fluidoterapia intravenosa (i.v.) de apoyo, antieméticos para el cuadro agudo, combinándolos siempre con el cese del consumo, que como se apuntó anteriormente, es lo que hasta ahora ha demostrado ser más beneficioso en la resolución de los síntomas. A lo largo de la literatura hay referencias al uso de benzodiazepinas, cremas con capsaicina, haloperidol y antidepresivos tricíclicos, usados con poca evidencia en el tratamiento del CHS (10).

Cabe destacar el parecido del CHS con el Síndrome de Vómitos Cíclicos (CVS —*Cyclic Vomiting Syndrome*—), llegándose a considerar por algunos autores como una variante del CVS (3). La diferencia con este último estriba en que en el CHS cesan los síntomas tras dejar el consumo de cannabis. El diagnóstico del CHS será definitivo cuando tras dejar el consumo de cannabis se resuelvan los síntomas (8).

Por otro lado, los pacientes suelen realizar un patrón común de tratamientos caseros entre los que destacan la colocación de almohadilla térmica, medicamentos contra las náuseas, fumar cannabis y, sobre todo, las duchas o baños con agua caliente como única práctica que produce un alivio temporal (8).

La fisiopatología de los vómitos inducidos por cannabis sigue estando sin dilucidar de forma completa. Existen distintas hipótesis entre las que destaca la activación de los receptores CB1 localizados en el plexo entérico del tracto gastrointestinal que induciría el vómito. La estimulación de estos receptores podría hacer que el peristaltismo y el vaciado gástrico se ralentizaran de manera dosis-dependiente. Otra teoría se basa en la interacción de los receptores cannabinoides con el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Esto daría lugar al aumento de los niveles de la hormona liberadora de corticotropina que serían los causantes de los vómitos.

En definitiva, aquellas personas con una estimulación simpática aumentada de base (por ejemplo, por altos niveles de estrés mental), podrían tener más probabilidades de desarrollar vómitos al consumir de forma crónica esta droga. Ambas hipótesis explican los vómitos, pero ¿qué justifica las alteraciones en la termorregulación que acontecen? Se cree que la toxicidad por cannabis altera la termorregulación hipotalámica, que explicaría la práctica de los baños compulsivos con agua caliente mencionados anteriormente. Por último, no se puede descartar el papel que puede jugar la posible contaminación de la marihuana en la etiopatogenia de los vómitos (5).

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es explorar y analizar en profundidad el Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide. Contando con la revisión exhaustiva de la literatura científica disponible y la presentación de casos relevantes, entre los que se encuentran fallecimientos, este TFG busca proporcionar una visión integral de esta condición, así como contribuir al conocimiento en el campo de la medicina.

Para ello se ha evaluado y sintetizado la evidencia científica, planteando los siguientes objetivos específicos:

- La descripción del Síndrome de Hiperemesis Cannábica, síndrome poco conocido por los profesionales sanitarios, revisando la información científica disponible sobre sus causas potenciales, mecanismos fisiopatológicos subyacentes y clínica característica.
- Analizar la información disponible sobre los criterios diagnósticos para filiar adecuadamente el cuadro clínico.
- Identificar los factores etiológicos y/o de riesgo asociados al consumo crónico de cannabis que pueden contribuir a o detonar la aparición del síndrome.
- Revisar la literatura científica reciente sobre la eficacia de los tratamientos empleados.
- Valorar el grado de dificultad y las limitaciones asociadas a estudios cuya población consume tóxicos ilegales.
- Reflexionar sobre su impacto en la salud pública, con el propósito de identificar enfoques activos y áreas que requieren información adicional.

5. METODOLOGÍA

Para elaborar este Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo una revisión de la literatura médica más reciente disponible sobre el tema, realizando una búsqueda estructurada a partir de una primera fase para la elaboración de la introducción, justificación y contextualización del tema elegido.

Para realizarla, se han empleado los siguientes recursos: capítulos de libros de texto sobre Farmacología y Patología Digestiva, artículos científicos a partir de diferentes bases de datos, así como documentos y recursos online disponibles en la página web del Gobierno de España, Ministerio de Sanidad.

La búsqueda de artículos se ha llevado a cabo a través de las bases de datos *PubMed*, *Scopus* y *Web Of Science*, seleccionándose aquellos publicados en los últimos 5 años, en inglés y español.

Las palabras clave empleadas en *PubMed*, de acuerdo con la terminología “Mesh” y mediante los operadores booleanos “AND” y “OR” fueron: “cannabis”, “hyperemesis”. En *Scopus* y *WOS* los términos empleados fueron “cannabis” e “hyperemesis”. No obstante, en *WOS* se añadió a la búsqueda la palabra “death”.

5.1 SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

Este proceso ha sido realizado por un único investigador. Las duplicidades fueron eliminadas con la ayuda de la aplicación Mendeley Reference Manager. La selección de los artículos se basa en los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación.

— CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se han incluido revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios observacionales, de cohortes y análisis cualitativos.
- Publicados en inglés o castellano.
- Estudios de los últimos 5 años (de 2018 a 2023, ambos inclusive).
- Estudios realizados en humanos.

— CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos centrados en mujeres embarazadas.
- Artículos centrados en población pediátrica.
- Estudios centrados exclusivamente en el síndrome de vómitos cíclicos o diagnóstico de otras enfermedades ocasionadas por el consumo crónico de cannabis que tienen como consecuencia los vómitos.
- Publicados en un idioma diferente al inglés o castellano.
- Aquellos demasiado breves.
- Todos a los que no se pudo acceder al texto completo.
- Estudios publicados antes de 2018.

La primera búsqueda se realizó en **PUBMED** el día 27/10/23, la cual se modificó por otra nueva búsqueda el 14/01/2024, en la que se encontró:

Con las palabras “Cannabis” AND “Hyperemesis”, se obtuvieron 278 resultados, con el Filtro: Last 5 years se redujeron a 184, de los cuales 100 eran accesibles (Free full text). Al añadir el término NOT “Gravidarum” a la búsqueda los resultados se redujeron a 89.

Search: ((cannabis) AND (hyperemesis) AND ((ffrft[Filter]) AND (2018:2024[pdat]))) NOT (gravidarum) Filters: Free full text.

((("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields] OR "cannabi"[All Fields] OR "cannabis s"[All Fields]) AND ("hyperemesis gravidarum"[MeSH Terms] OR "hyperemesis"[All Fields] AND "gravidarum"[All Fields]) OR "hyperemesis gravidarum"[All Fields] OR "hyperemesis"[All Fields]) AND ("loattrfree full text"[Filter] AND 2018/01/01:2024/12/31[Date - Publication])) NOT "gravidarum"[All Fields] AND (ffrft[Filter])

Translations: **cannabis:** "cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields] OR "cannabi"[All Fields] OR "cannabis's"[All Fields] **hyperemesis:** "hyperemesis gravidarum"[MeSH Terms] OR ("hyperemesis"[All Fields] AND "gravidarum"[All Fields]) OR "hyperemesis gravidarum"[All Fields] OR "hyperemesis"[All Fields] **ffrft[Filter]:** loattrfree full text[subset]

El día 12/04/24, se realiza una nueva búsqueda en PUBMED con los términos “Cannabis” and “hyperemesis” and “death” sin aplicar el criterio de inclusión establecido de estudios de los últimos 5 años, con el fin de encontrar algún resultado más para nuestro trabajo. Se encuentra 1 artículo del año 2016 que se incluye en este TFG.

La segunda búsqueda se realizó a través de **SCOPUS** el día 27/10/23, obteniendo los siguientes resultados:

Con la búsqueda de las palabras “Cannabis” AND “Hyperemesis” se encontraron 458 resultados, que se redujeron a 278 al añadirle el filtro de los publicados en los últimos 5 años, entre los cuales 128 eran accesibles a texto completo.

TITLE-ABS-KEY (cannabis AND hyperemesis) AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO (OA, "all"))

TITLE-ABS-KEY (cannabis AND hyperemesis) AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY, "Spain"))

Por último, se realizó la búsqueda en la base de datos **Web Of Science** el día 27/10/2023, obteniendo:

Con las palabras “Cannabis” and “hyperemesis” 404 resultados, que al añadirle el filtro: “Last 5 years” y “Free full test” se redujeron a 119. Además, se realizó la búsqueda de los términos “Cannabis” and “hyperemesis” and “death” con los que se encontraron 9 publicaciones.

Citation Report: (TS=(cannabis)) AND TS=(hyperemesis) and 2023 or 2022 or 2021 or 2020 or 2019 (Publication Years) and All Open Access (Open Access) and 2019 or 2020 or 2021 or 2022 or 2023 (Publication Years).

A través de las credenciales de la Universidad de Santiago de Compostela es posible acceder a varias plataformas de la web de la Biblioteca Universitaria con el fin de localizar capítulos de libros electrónicos relevantes para el tema a tratar. Con los términos “Cannabinoid hyperemesis” y “Cannabis” se encontraron varios libros de los que fueron consultados un total de 2.

Finalmente, fue consultada la página web del Ministerio de Sanidad <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/home.htm> para acceder a las estadísticas más actuales sobre el consumo de Cannabis y drogas ilegales en nuestro país.

Para la lectura fueron preseleccionados 239 artículos, de los cuales 43 fueron seleccionados finalmente para la elaboración de este trabajo.

La figura 7 muestra el diagrama de flujo seguido para la selección de los artículos que se incluyen en la presente revisión sistemática.

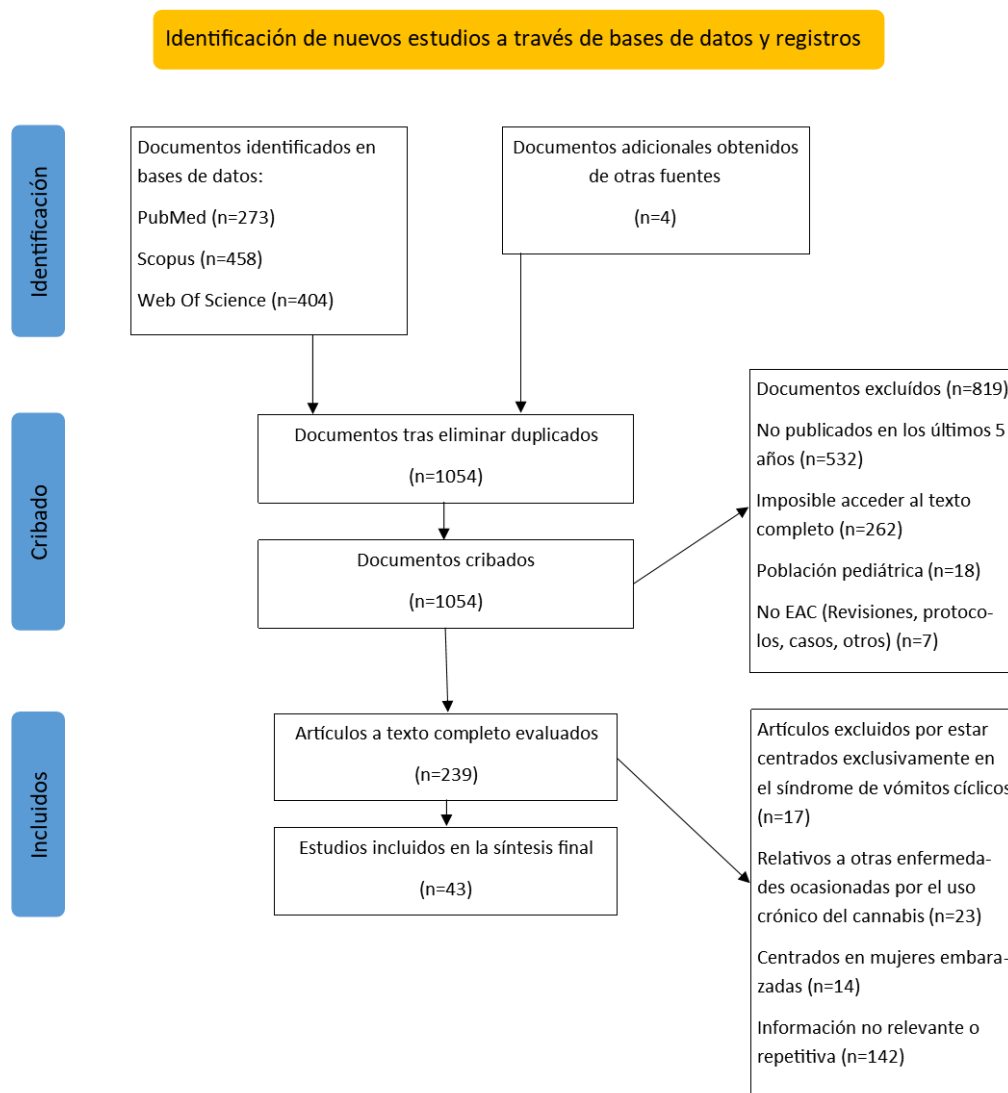


Figura 7. Proceso de selección de estudios. Diagrama de Flujo Prisma.

6. RESULTADOS

6.1 DESCRIPCIÓN CLÍNICA

El CHS consiste en un trastorno gastrointestinal funcional que pertenece a la misma familia de los síndromes de náuseas crónicas, vómitos crónicos y vómitos cíclicos. El trastorno se asocia con episodios de vómitos cíclicos clásicos relacionados con el consumo regular de cannabis. Otros aspectos de interés sobre la presentación incluyen dolor abdominal, que comienza en el epigastrio y se irradia de manera difusa (12). Es frecuente la asociación de la reducción del dolor abdominal tras baños o duchas calientes ocasionando bienestar entre los ataques. Simplificando, su presentación clínica se asemeja al síndrome de vómitos cíclicos “clásico” en una persona con antecedentes de consumo de cannabis, dato crucial en el diagnóstico de esta entidad (13).

La clasificación Roma IV clasifica al CHS como un trastorno gastroduodenal funcional caracterizado por episodios de vómitos estereotipados en el contexto del consumo regular (forma crónica y a menudo diaria) de cannabis, que se alivia con el abandono progresivo de dicho consumo (13) (14).

El CHS es una afección cíclica, se intercalan períodos semanales o mensuales de enfermedad con intervalos asintomáticos. Se estima que un 60% de los pacientes ha llegado a reportar más de siete episodios por año. Este síndrome se puede dividir en tres fases: prodrómica, hiperemética y de recuperación (15).

- **FASE PRODRÓMICA:** Precede a la fase aguda de hiperémesis. Puede comenzar varios meses o años antes (15). Consiste en un pródromo prolongado con náuseas matutinas, ansiedad y una serie de síntomas autonómicos, como sudoración, enrojecimiento y aumento de la sed, observándose una intensidad mayor de los síntomas por la mañana (11). Los hábitos alimentarios se mantienen normales, criterio diferencial con los trastornos de la conducta alimentaria, observando poca o nula pérdida de peso. En esta etapa no tienen la necesidad compulsiva de tomar duchas con agua caliente. Existe la tendencia a continuar o incluso aumentar el consumo de cannabis, buscando el alivio de sus síntomas alegando al efecto antiemético de la sustancia (15).
- **FASE HIPEREMÉTICA:** Suele durar de 24 a 48 horas. Esta fase está definida por náuseas y vómitos intensos e incoercibles (hasta cinco veces por hora). Los síntomas son resistentes a los tratamientos antieméticos convencionales. Además, son acompañados con dolor abdominal leve y difuso en la mayoría de los casos. Durante esta fase se observa la necesidad compulsiva de tomar duchas calientes para aliviar temporalmente los síntomas. Este alivio está directamente relacionado con la temperatura: cuanto más caliente está el agua, más efectiva es, hecho que puede causar quemaduras en algunos casos. Los pacientes tienen disminución del apetito y, en esta fase sí se observa pérdida de peso. Es en este momento cuando los pacientes acuden a Urgencias, donde se someten a numerosos exámenes cuyos resultados suelen ser negativos. En la gastroscopia se pueden encontrar datos de gastritis y esofagitis debida a los vómitos. Los pacientes suelen encontrarse ligeramente deshidratados, pero hemodinámicamente estables (15). Además, también suelen experimentar una sobrecarga simpática con taquicardia, sofocos e hipertensión (12).

Dicha fase se mantiene hasta que los pacientes cesan el consumo de cannabis, entrando así en la fase de recuperación (11).

- **FASE DE RECUPERACIÓN:** Comienza tras la abstinencia de cannabis. Los síntomas desaparecen en unos pocos días. Vuelve el hábito alimentario normal y disminuye la conducta de vómitos y baños. No obstante, los síntomas reaparecen si se reanuda el consumo (15). La desaparición total de los síntomas puede tardar semanas o meses tras el último consumo de cannabis (11).

El patrón cíclico que caracteriza al CHS generalmente es debido a la recurrencia del consumo de cannabis (11). Un estudio realizado por Venkatesan et al. (2020) que incluía 25 series de casos (n=271) concluyó que había una duración media de consumo de $6,6 \pm 4,3$ años antes de la aparición de los síntomas. Además, observaron el patrón de baños compulsivos en agua caliente en un 71,5% de los pacientes a estudio (16).

6.2 PREVALENCIA

Existe dificultad a la hora de reconocer el síndrome tanto por parte de los pacientes como de los médicos. Desde que en 2004 se acuñase el término de CHS, las publicaciones sobre el mismo han aumentado constantemente. Al igual que la prevalencia, no está claro si este aumento se debe al aumento del consumo real de cannabis o al aumento de informes debido a la mayor aceptación y legalización del cannabis. Actualmente podemos encontrar legalizado el consumo de cannabis en países como Uruguay, Canadá, Sudáfrica, Países Bajos (únicamente en los “coffee shops”), algunos estados de Estados Unidos y, recientemente, en Alemania. En países como Portugal se ha despenalizado su uso y, en el caso de España, su consumo es parcialmente legal, restringiéndose al ámbito privado.

La ingesta crónica diaria de cannabis durante aproximadamente 5 años suele dar lugar a los episodios de vómitos cíclicos en individuos predispuestos. La cantidad de cannabis implicada no es conocida con exactitud, aunque se ha descrito en la literatura como “pesada” y se ha comunicado en unidades de “blunts, conos, porros y bongos”. No obstante, es difícil cuantificar qué podemos considerar como dosis alta de cannabis (13).

A veces, los pacientes también pueden informar de un aumento reciente en el consumo de cannabis o de un cambio en la fuente de compra, lo que podría indicar un cambio en la potencia del cannabis consumido (17).

6.3 FISIOPATOLOGÍA

Los efectos psicótrópos del cannabis son atribuidos principalmente al THC. Los cannabinoides son sustancias muy lipófilas de vida media muy larga, por lo que tienen gran facilidad para cruzar la barrera hematoencefálica y acumularse en la grasa corporal (15). Debido a esta propiedad, tras un consumo crónico, se produce un incremento del riesgo de intoxicación en situaciones de ayuno y lipólisis (12).

Cuando el sistema endocannabinoide se expone a bajas dosis de THC, se produce el efecto antiemético, dando lugar a la inhibición del esfínter gastroesofágico, la peristalsis y la reducción de secreción de ácido. Además, la activación de los receptores CB1 en el SNC

participa en la regulación del eje simpático y del hipotalámico-pituitario-suprarrenal, previniendo la sobreestimulación.

En el CHS se observa el efecto contrario, el THC induce la emesis. Es por ello por lo que se habla de un efecto bifásico y dependiente de la dosis de cannabis (18).

Los factores contribuyentes a la fisiopatología del THC aún no están bien definidos. No obstante, se considera que la dosis acumulativa de marihuana, junto con factores genéticos, el “estrés” psicológico subyacente (en el cual se incluye antecedentes de estrés postraumático e incluso historia de abuso físico y/o sexual) podrían considerarse posibles “desencadenantes” que activarían una cascada de retroalimentación negativa sobre la propiedad antiemética del THC (13).

Encontramos diferentes hipótesis publicadas en la literatura que intentan explicar la fisiopatología de este síndrome, de las cuales se describen a continuación las principales:

- **Activación de los receptores CB1 centrales.** Estos receptores son responsables de muchos de los efectos clínicos conocidos del cannabis como, por ejemplo, la alteración de la función cognitiva, relajación, estimulación del apetito, analgesia y efecto antiemético. Este último puede explicarse por la estimulación de los receptores CB1 del centro del vómito del troncoencefalo. Ahora bien, la sobreestimulación de los receptores CB1 periféricos podría ocasionar un efecto proemético, superando el efecto antiemético central descrito anteriormente (15).
- **Alteración del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal.** La activación de los receptores CB1 centrales puede ocasionar la alteración de este eje promovido por el consumo crónico de cannabis, alterando el equilibrio de los sistemas regulados por el mismo: saciedad, sed, digestión y termorregulación (15).
- **Variaciones genéticas.** Una alteración en las enzimas hepáticas que metabolizan los cannabinoides como son los polimorfismos genéticos del sistema P450, puede ocasionar la acumulación tóxica de los metabolitos (15). Por otro lado, trastornos del estado de ánimo, ansiedad y depresión, se asocian con respuestas desreguladas al estrés, pudiendo tener asociación con trastornos de náuseas y vómitos. Además, las personas con trastornos del estado de ánimo están relacionadas con una ingesta mayor de cannabis, lo que podría proporcionar un vínculo con este síndrome. Se han observado mutaciones en genes que codifican los receptores CB1, CB2, TRPV1 o enzimas catabólicas del THC. Por ejemplo, la mutación COMT se ha observado en pacientes con CHS; mutación CYP2C9 que podría conducir a la acumulación de THC en el cerebro; mutación en DRD2... (19).
- **Acumulación de lípidos cannabinoides.** El THC es un compuesto muy soluble en lípidos que posee una vida media muy larga. Esta propiedad facilita su acumulación en la grasa corporal. Además, puede atravesar la barrera hematoencefálica acumulándose así en la grasa cerebral (15). En situaciones de estrés o ayuno el organismo descompone las grasas pudiendo liberar parte de la reserva de THC y producir un “efecto de reintoxicación” (14).
- **Receptores TRPV1.** La exposición prolongada al cannabis puede ocasionar una desensibilización en las vías de señalización de TRPV1, dando lugar a una alteración en la motilidad gástrica y emesis (20). Estos receptores se activan ante estímulos nocivos, calor o agonistas como la capsaicina con la finalidad de enviar señales de dolor al cerebro.

Además, están implicados en las vías que controlan las náuseas y vómitos; CB1 inhibiría la actividad neuronal y TRPV1 la activaría. Cabe destacar que el THC tiene efectos mínimos en estos receptores, pero el cannabidiol, cannabinal y el AEA y 2-AG son los encargados de activar y desensibilizar al receptor TRPV1. Además, existe relación entre la señalización de TRPV1 y el estrés, ocasionando una regulación positiva de los receptores TRPV1 con el estrés crónico que puede dar lugar a hiperalgesia visceral (11).

La figura 8 muestra de forma resumida los principales mecanismos fisiopatológicos encontrados en la literatura científica que explicarían el CHS.

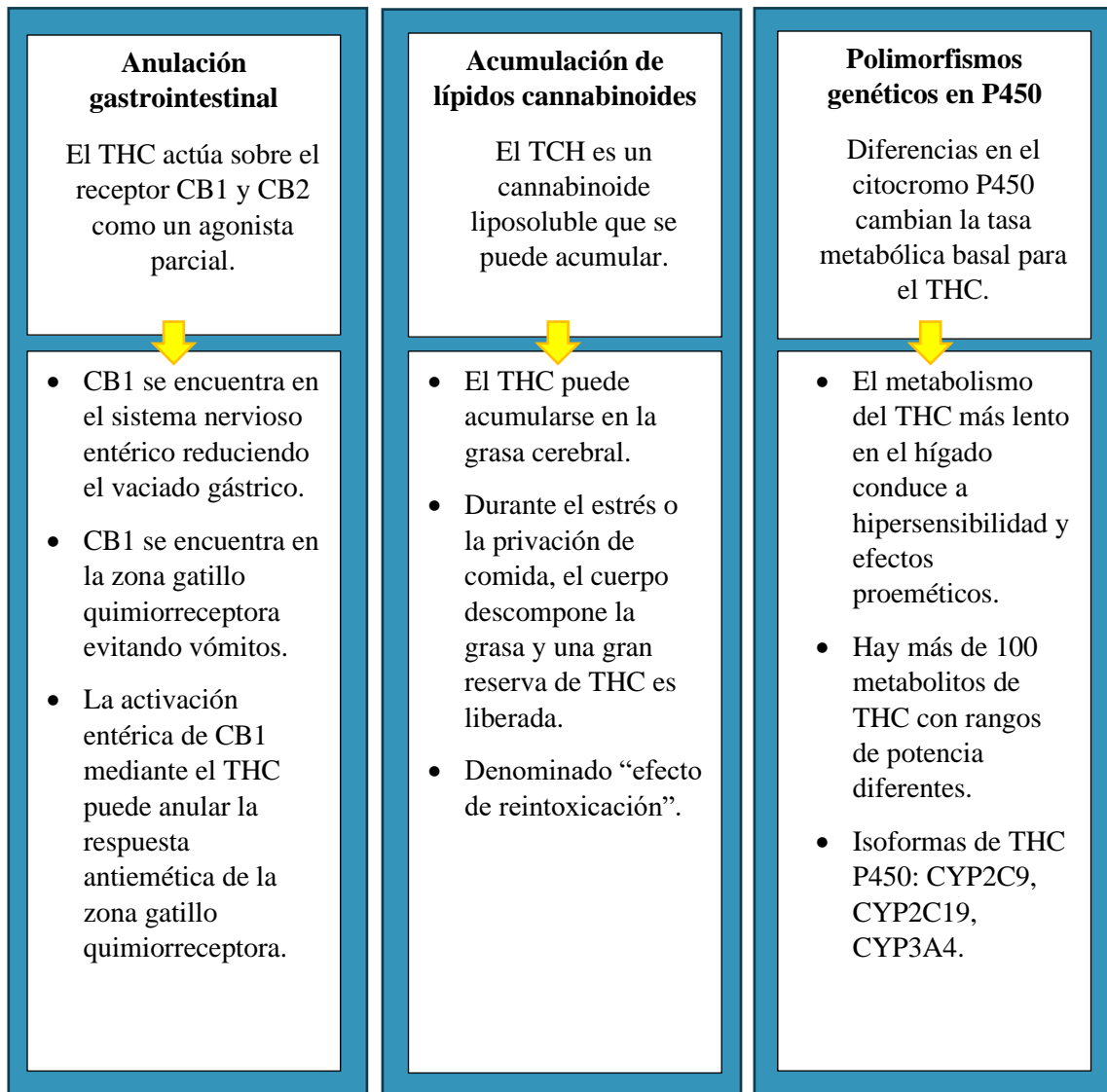


Figura 8. Principales mecanismos propuestos para explicar el CHS (14).

La teoría predominantemente aceptada se basa en la desensibilización y/o regulación negativa del CB1 ocasionada por la activación durante un largo periodo de tiempo del receptor CB1 por la exposición crónica al THC, sumado a cambios en las enzimas relacionadas con los cannabinoides endógenos debidos a dicha exposición. Estos dos factores dan lugar a la desregulación del sistema endocannabinoide. Existen estudios que han demostrado esta

desensibilización del receptor CB1 en roedores tras la administración de dosis altas de agonistas de CB1 apoyando así esta teoría. Además, otros estudios a través de la tomografía por emisión de positrones demostraron que los consumidores diarios de cannabis tenían menos receptores CB1 que los no fumadores, en las regiones corticales (incluida la ínsula que está implicada en las náuseas). Es probable que esta alteración de la señalización normal de los endocannabinoides influya en las náuseas y vómitos. En la figura 9 se representan esquemáticamente distintos factores que pueden contribuir al CHS (11).

Las náuseas y los vómitos pueden estar asociados a la desregulación de la activación del eje hipotálamo pituitario suprarrenal (HPA –*hypothalamic-pituitary-adrenal*–) y cambios en el sistema endocannabinoide. En situaciones de estrés basal, el hipotálamo activa la glándula pituitaria con el fin de enviar señales neuroendocrinas a las glándulas suprarrenales que se encargarán de liberar glucocorticoides. Los cambios en el sistema endocannabinoide del hipotálamo podrían dar lugar a la desregulación de esta respuesta al estrés.

Por otro lado, el receptor CB1 puede aumentar la excitabilidad de la amígdala basolateral promoviendo el estrés y la ansiedad y, potenciando así, náuseas y vómitos tras dosis altas y exposición prolongada al THC.

La activación del sistema nervioso simpático de manera anormal está asociada con CVS y CHS. La actividad del Sistema nervioso simpático y del HPA es mayor por la mañana, hecho que coincide con el incremento en la sintomatología del CHS y CVS. Además, CVS y CHS se acompañan frecuentemente de síntomas simpáticos como sudoración, sed, enrojecimiento, hipertensión y taquicardia. El consumo prolongado de cannabinoides puede desregular el mecanismo de señalización simpático.

Con frecuencia, los pacientes con CHS cursan con un vaciamiento gástrico ralentizado. La gastroparesia produce náuseas y vómitos. Se formula la hipótesis de que los efectos proeméticos de la inhibición de la motilidad intestinal debido a los cannabinoides pueden anular los efectos antieméticos. A mayor dosis, mayor es el efecto inhibitorio.

El sistema endocannabinoide del hipotálamo está implicado en la termorregulación. Dosis bajas de THC se asocian a hipertermia, al contrario que las altas, que están asociadas a hipotermia tras activar los receptores CB1. El hecho de que las náuseas y vómitos puedan disminuir tras baños o duchas calientes podría estar explicado porque esta práctica contrarrestaría la hipotermia que se acompaña de náuseas y altas dosis de THC, y por la activación del TRPV1.

Por último, se formula la teoría de la predisposición individual a desarrollar el CHS, pues no todos los consumidores de cannabis desarrollan el síndrome. Diferentes polimorfismos genéticos o trastornos del estado de ánimo, entre los que destacan depresión o ansiedad, están asociados a respuestas desreguladas ante el estrés y se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar este tipo de trastorno. Además, existe una correlación entre los pacientes con trastornos del estado de ánimo y el consumo excesivo de cannabis (11).

Por otro lado, existe una teoría entre la población general, con escasa evidencia científica, sobre una posible contaminación en el cannabis, de pesticidas, por ejemplo, que pueda ser la causante de este síndrome. Los síntomas de envenenamiento por pesticidas son bien diferentes a los síntomas del CHS, lo que añade poco respaldo a esta teoría (11).

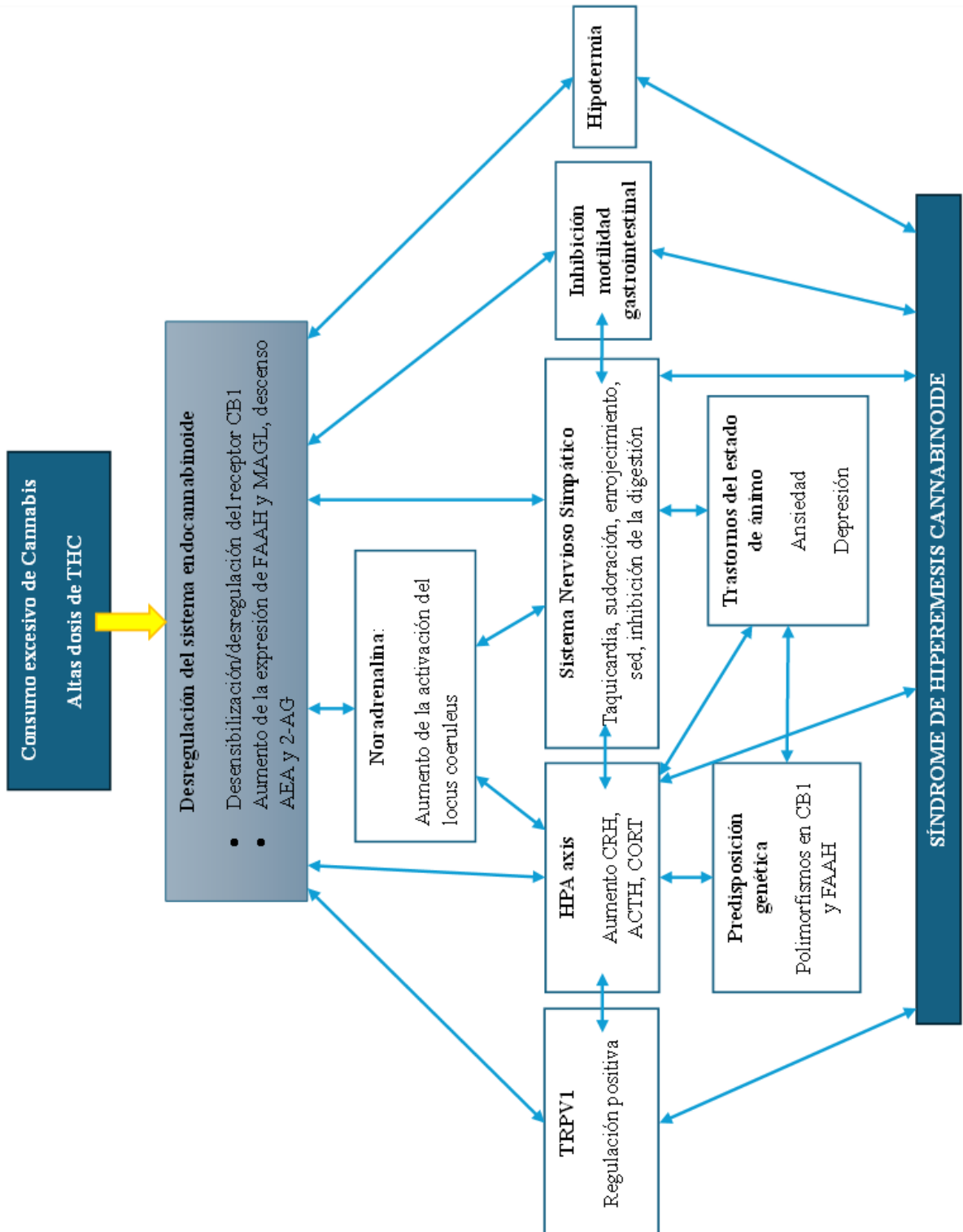


Figura 9. Factores contribuyentes al CHS (11).

6.4 DIAGNÓSTICO

Existe falta de experiencia con este síndrome entre los médicos. La mayoría de los pacientes son diagnosticados de gastroenteritis o intoxicación alimentaria, lo que conlleva a la cronicidad de las visitas a Urgencias. Se estima que el tiempo medio de diagnóstico de CHS es en torno a 4 años (13).

Lo primero que se debe hacer ante un paciente que acude a Urgencias con náuseas y vómitos intensos es una anamnesis y examen clínico exhaustivo para descartar cualquier causa médica importante como puede ser neumotórax, obstrucción/perforación intestinal, pancreatitis o embarazo y excluir complicaciones de deshidratación o alteración de los electrolitos (21) (18). Se recomienda realizar una bioquímica y hemograma sanguíneo, toxicología urinaria y radiografía abdominal estándar (22). Además, se aconseja la realización de un electrocardiograma (ECG) para excluir anomalías electrofisiológicas y así descartar ciertas patologías y, sobre todo, anticipar posibles tratamientos modificadores del QTc (18).

Venkatesan et al. (2019) realizaron una propuesta sobre datos de interés que se deben recoger durante la anamnesis encaminados al diagnóstico de CHS (Tabla 2) (23).

Tabla 2. Ficha de recogida de datos propuesta para el CHS (23).

1. Demografía
2. Episodios de vómitos: <ul style="list-style-type: none"> a. Fecha de inicio b. Frecuencia de los episodios de vómitos durante los 12 meses anteriores y desde la aparición de los síntomas c. Duración del episodio típico, presencia de síntomas que incluyen dolor de cabeza, dolor abdominal d. Patrones de baño en agua caliente y respuesta sintomática e. La duración de los intervalos de inactividad interepisódicos coexistentes
3. Consumo de cannabis: <ul style="list-style-type: none"> a. Una duración del consumo de cannabis anterior a la aparición de los síntomas b. Frecuencia del consumo de cannabis c. Tipo y potencia (cuando esté disponible) de productos de cannabis d. Vías de uso (fumada, oral, vapeo, etc.)
4. Condiciones comórbidas: <ul style="list-style-type: none"> a. Ansiedad b. Depresión c. Pánico d. Migraña
5. Tratamiento previo y eficacia
6. Periodos de seguimiento definidos por el tiempo absoluto (es decir, al menos seis meses) o por una duración definida por la duración del ciclo del paciente (es decir, al menos tres ciclos sucesivos en un paciente individual)
7. Periodos de abstinencia medidos por número de semanas y seguimiento con exámenes de toxicología en orina cuando sea posible

Actualmente no existen unos criterios diagnósticos aceptados universalmente. No obstante, se han sugerido algunos como la presencia de náuseas y vómitos intensos, con patrón cíclico durante semanas o meses, dolor abdominal, acompañado de baños calientes compulsivos que ocasionan alivio de los síntomas, consumo crónico y frecuente de cannabis y resolución de los síntomas tras el cese del consumo (22).

Como se comentó anteriormente, falta una definición estricta de CHS. Hay autores que lo consideran como una extensión del CVS. Roma IV define el CHS como episodios de náuseas y vómitos cíclicos que se asemejan al CVS, asociados con un consumo prolongado y excesivo de cannabis y con alivio de los síntomas tras la abstinencia. Los síntomas pueden mejorar con duchas calientes. No obstante, sigue sin estar claro la duración necesaria de cese de consumo (3).

Para facilitar el diagnóstico del CHS, Simonetto et al. propusieron una serie de criterios clínicos en 2012 tras realizar un estudio sobre una serie de casos de 98 pacientes, a lo largo de cinco años:

- * Criterios principales:
 - Náuseas y vómitos cíclicos intensos
 - Resolución de los síntomas al dejar de consumir cannabis
 - Alivio sintomático tomando duchas calientes
 - Dolor abdominal epigástrico o periumbilical
 - Consumo semanal de cannabis
- * Criterios menores:
 - Edad menor de 50 años
 - Pérdida de peso >5kg
 - Predominio matutino de los síntomas
 - Tránsito intestinal normal
 - Pruebas de laboratorio, radiológicas y endoscópicas negativas (15)

Hoy en día, el diagnóstico de CHS se realiza de acuerdo con los criterios Roma IV, que se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios Roma IV para el CHS (3).

1. Síntomas presentes durante los últimos 3 meses (con inicio al menos 6 meses antes)
2. Episodios estereotipados duraderos <1 semana
3. Al menos 3 episodios en el último año y 2 episodios en los últimos 6 meses (que ocurren al menos con 1 semana de diferencia)
4. No vomitar entre episodios. Pueden presentarse síntomas más leves.
Todos estos criterios deben asociarse al consumo crónico de cannabis y suspenderse tras su cese.

Venkatesan et al. (2019), tras una revisión de la literatura disponible sobre el CHS y las propiedades del cannabis, proponen una serie de criterios, recogidos en la tabla 4, los cuales proporcionan detalles más específicos en lo relativo a patrones de consumo y orientan sobre el tiempo de seguimiento médico que precisan estos pacientes (23).

Tabla 4. Nuevos criterios diagnósticos propuestos para el CHS (23).

Características clínicas	Vómitos episódicos estereotipados que se asemejan al CVS en términos de inicio y frecuencia mayor o igual a 3 episodios al año
Patrones de consumo de cannabis	Duración del uso >1 año antes del inicio de los síntomas Frecuencia de uso >4 veces por semana en promedio
Dejar de fumar	*La resolución de los síntomas puede seguir a un periodo de abandono del cannabis durante un mínimo de 6 meses o al menos igual a una duración que abarque tres ciclos típicos en un paciente individual

*Los pacientes que no quieren o no pueden abstenerse de un consumo excesivo de cannabis plantean un desafío diagnóstico y se puede considerar que padecen CHS.

Por último, la detección de drogas de abuso en orina puede ayudar en el diagnóstico. La prueba realizada habitualmente es la del metabolito 11-Nor-9-carboxi- Δ^9 -Tetrahidrocannabinol (THC-COOH). Desafortunadamente, esta prueba no aporta datos sobre la frecuencia o momento de consumo. Un paciente que no hubiese consumido cannabis durante semanas después de un consumo intenso de la droga puede dar positivo. A pesar de ello, si se cuantifican niveles urinarios de THC-COOH con cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS), se podría caracterizar el patrón de uso. El uso de niveles cuantitativos de THC-COOH en orina, especialmente si superan los 100 ng/ml, puede ayudar a identificar a las personas con riesgo de padecer CHS y evitar así la necesidad de realizar pruebas exhaustivas (22).

6.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen situaciones cuyos síntomas son muy parecidos al CHS o podrían superponerse, entre ellas destacan el CVS, el síndrome por gastroenteritis viral o la bulimia nerviosa (14). Otras entidades como la hiperémesis gravídica, la enfermedad de Addison, enfermedad por reflujo gastroesofágico, migrañas, embarazo o vómitos psicógenos también pueden ocasionar síntomas parecidos (15) (24). Además, pruebas para descartar anomalías de la vía biliar o del páncreas pueden incluirse como parte del estudio.

El diagnóstico diferencial principal debemos realizarlo con el CVS. Este se caracteriza principalmente por factores estresantes psicógenos y antecedentes familiares de migraña; el principal aspecto que los diferencia es que no existe un vínculo específico con el abuso de sustancias (15). Ambos se presentan con episodios recurrentes de náuseas y vómitos que se intercalan con periodos asintomáticos. En la figura 10 se describen los principales criterios diferenciales entre estos dos síndromes. Es destacable también que en el CHS la fase prodrómica puede durar hasta varios años, pero en el CVS es de minutos a horas (24).

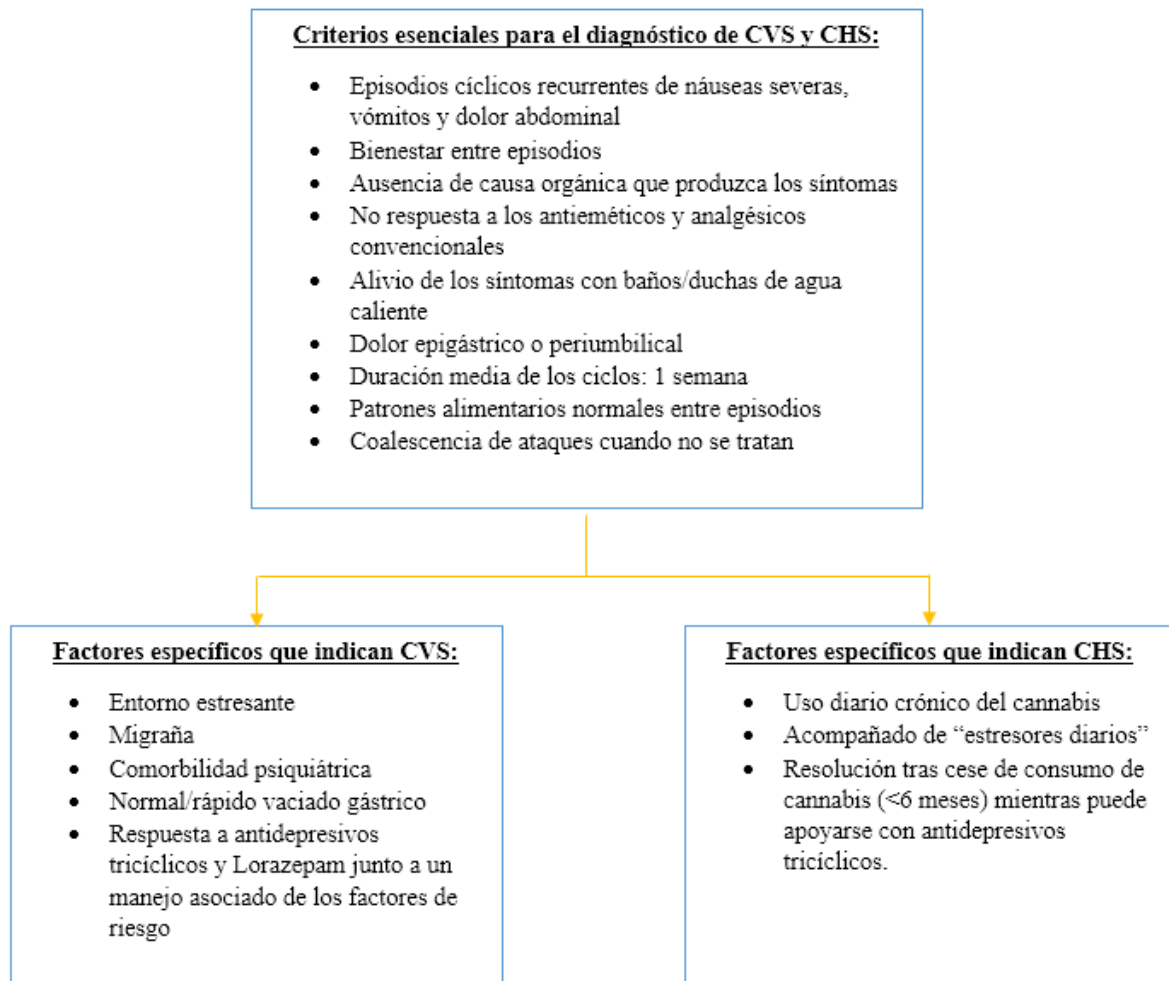


Figura 10. Criterios diferenciales entre CVS y CHS (24).

Como ya sabemos, el CHS está relacionado con el consumo de cannabis, por lo que debemos descartar efectos adversos del consumo de otras sustancias, abstinencia a opioides o abuso de medicamentos (24). Los consumidores crónicos pueden desarrollar síntomas de adicción. En el caso de una abstinencia repentina o gran disminución de la ingesta de cannabis, podría causar síntomas de abstinencia en aquellos pacientes crónicos en los que la vía dopaminérgica se ha regulado positivamente, ocasionando receptores CB sobreestimulados o por la disminución de la estimulación del sistema nervioso central (18).

6.6 TRATAMIENTO

En la actualidad, carecemos de un protocolo específico para tratar el CHS. Las recomendaciones terapéuticas se basan en informes de casos y estudios de baja evidencia científica. Hasta ahora el tratamiento consistía en ensayo-error utilizando diferentes fármacos dando como resultado diferentes grados de éxito. No existen estudios de mayor calidad sobre el manejo del CHS. Se ha observado beneficio al emplear líquidos intravenosos, antieméticos, antipsicóticos, benzodiacepinas y opioides durante la fase hiperemética (25). A pesar de ello, no hay un antiemético identificado y/o régimen que haya demostrado ser altamente eficaz para

los pacientes (15). La única forma conocida de aliviar permanentemente los síntomas del CHS consiste en el cese del consumo de cannabis.

Los tratamientos farmacológicos usados en primera línea como ondansetrón, prometazina y metoclopramida suelen ser ineficaces. Tras ello, se suele recurrir al haloperidol, un antipsicótico que ha demostrado ser beneficioso para los vómitos refractarios en el CHS.

Por otro lado, el lorazepam puede jugar un papel importante en el tratamiento al proporcionar alivio de los síntomas en personas con ansiedad relacionada con el miedo a los vómitos propios del síndrome. No obstante, la eficacia de las benzodiazepinas sigue siendo controvertida en la literatura (25).

Es frecuente la administración de opioides por el personal facultativo para manejar el dolor abdominal. Desgraciadamente, suelen ser ineficaces, además de poseer un alto riesgo de dependencia y estar asociados a una mayor irritación gastrointestinal. Debido a la falta de estudios que demuestren la eficacia de los opioides en el CHS, se deben evitar (25).

Además, los múltiples vómitos durante un extenso periodo de tiempo suelen provocar gastritis. Para ello es aconsejable utilizar inhibidores de la bomba de protones como tratamiento. También es importante la reposición de electrolitos si hay déficits de éstos debidos al vómito (25).

Como hemos comentado a lo largo de este TFG, el CHS suele ir ligado a la toma de duchas calientes de forma compulsiva para aliviar sus síntomas. Este estado de mejoría también aparece tras la aplicación de crema de capsicina. Es posible que estos remedios inactiven los desencadenantes del vómito ubicados en el centro del vómito del bulbo raquídeo, proporcionando así un efecto antiemético (25).

Se debe considerar la hospitalización en caso de vómitos intratables y/o dolor abdominal tras fracaso del tratamiento. Asimismo, el ingreso está justificado en casos que presenten condiciones que ponen en peligro la vida del paciente (25).

6.6.1 Manejo de la fase aguda

En primer lugar, destaca el manejo conservador del síndrome, basado principalmente en medidas de apoyo: corrección de los trastornos electrolíticos, reposición intensiva de líquidos y tratamiento del dolor. La administración de antieméticos convencionales, como el antagonista del receptor 5-HT₃, ondansetrón, es ineficaz para aliviar las náuseas y los vómitos del CHS. Esta falta de respuesta constituye una diferencia remarcable con el CVS, en el cual se alivian los síntomas con este grupo de fármacos (20)(11). La importancia del control agudo de los síntomas es debida a que, en caso de no revertirse, pueden desarrollarse complicaciones que pueden llegar a ser fatales como la deshidratación o la lesión suprarrenal (11).

Los antieméticos que actúan sobre la señalización dopaminérgica, serotoninérgica, de sustancia P y TRPV1 han demostrado ser los más útiles (19). Todavía no está claro si la eficacia en las fases eméticas de ansiolíticos, benzodiazepinas y antipsicóticos se debe a que estos medicamentos interfieren con el mecanismo del CHS o a sus propiedades sedantes (11).

Se cree que las **benzodiacepinas** parenterales (agonistas GABA) como el lorazepam, disminuyen la activación de los receptores CB1 en la corteza frontal, convirtiéndolas en uno de los tratamientos del dolor más efectivos en el CHS. Por otra parte, dado el potencial de abuso de las benzodiacepinas en personas adictas a las drogas, deben usarse con precaución.

El mecanismo de acción exacto del **haloperidol** no se conoce a la perfección; es posible que la interacción compleja entre el receptor de dopamina (D2) y las vías de señalización CB1 pueda contribuir en los síntomas asociados con el CHS. El haloperidol podría asociar acatisia o distonía (19).

El **droperidol** está comenzando a usarse, no obstante, existen pocos estudios al respecto ya que su uso estuvo restringido en Estados Unidos entre 2011 y 2019.

Por otro lado, se cree que la **capsaicina** (y el agua caliente/calor) reducen los síntomas al normalizar la actividad de TRPV1 (20). Varias notificaciones de casos sugieren que aquellos pacientes que tras la administración de antieméticos presentan poco o ningún alivio, pueden obtener beneficio de la aplicación de capsaicina. No existe una dosis estándar ni un método de aplicación concreto, sin embargo, al no tratarse de un método invasivo, este tratamiento posee un riesgo toxicológico bajo (26).

Un estudio de cohortes retrospectivo realizado por Lewis et al. (2021) muestra la efectividad de diferentes fármacos en el tratamiento de CHS, cuyos resultados se resumen en la tabla 5 (27).

Tabla 5. Resultados de estudio de cohortes retrospectivos sobre la eficacia de diferentes fármacos en el tratamiento del CHS (27).

TRATAMIENTO EN URGENCIAS (n=456)
• Antieméticos (ondansetrón, prometazina, proclorpezina) 453 (99.3%)
• Líquidos intravenosos 446 (97.8%)
• Haloperidol 400 (87.8%)
• Antihistamínicos (difenhidramina, hidroxizina) 391 (85.8%)
• Opioides (morfina, fentanilo, hidromorfona) 103 (22.6%)
• Benzodiazepinas (lorazepam, clonazepam, diazepam) 87 (19.1%)
• Antagonistas de los receptores H2 (famotidina, ranitidina) 44 (9.6%)
• Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) 32 (7%)
• Crema de capsaicina 54 (11.8%)
• Metoclopramida 56 (12.3%)
• Antiácidos 48 (10.5%)
• Ketorolaco 29 (6.4%)

Tabla 5 (Continuación). Resultados de estudio de cohortes retrospectivos sobre la eficacia de diferentes fármacos en el tratamiento del CHS (27).

TRATAMIENTO AMBULATORIO (n=427)
• Antieméticos (ondansetrón, prometazina, proclorpezina) 364 (85.3%)
• Antihistamínicos (difenhidramina, hidroxizina) 294 (68.9%)
• Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) 133 (31.2%)
• Antagonistas de los receptores H2 (famotidina, ranitidina) 109 (25.5%)
• Crema de capsaicina 159 (37.2%)
• Opioides (metadona, hidrocodona, oxicodona) 54 (12.6%)
• Metoclopramida 39 (9.1%)
• Olanzapina 37 (8.7%)
• Benzodiacepinas (alprazolam, lorazepam, diazepam) 19 (4.4%)

Ante la ausencia de estudios que confirmen o rechacen la eficacia de otras terapias para el CHS, es vital que las personas con sospecha de CHS no dejen de recibir medicamentos profilácticos que resulten útiles en los pacientes con CVS.

En el anexo se presentan de forma tabulada los datos más relevantes de los estudios identificados, seleccionados y revisados en el presente TFG, relativos a los tratamientos utilizados en el CHS, en particular, el diseño de cada estudio, su objetivo, el tratamiento ensayado, los resultados principales, así como sus posibles sesgos y limitaciones.

6.6.2 Tratamiento Profiláctico

Existe una revisión realizada por Venkatesan et al. (2019) en la que plantean la carencia de estudios rigurosos que hagan referencia a la utilización de un tratamiento profiláctico en el CHS. Tampoco existen indicios claros de que el CHS requiera un tratamiento farmacológico específico distinto al utilizado para la profilaxis del CVS. Además, diferentes estudios demuestran que los consumidores crónicos de cannabis presentan baja frecuencia de respuesta a la profilaxis con antidepresivos tricíclicos. No obstante, otros casos informan de tasas de respuesta >80% a los fármacos tricíclicos (23).

6.6.3 Prevención de la reincidencia

Una vez realizado un adecuado tratamiento de los síntomas agudos y tras observar estabilidad del cuadro clínico en el paciente, los profesionales sanitarios deberían promover la abstinencia de cannabis en los pacientes (11). Hoy en día, el único tratamiento eficaz que previene la reincidencia de la enfermedad es el cese total del consumo de cannabis. Una vez que el paciente detiene el consumo, los síntomas del CHS suelen resolverse espontáneamente en el transcurso de los días (15).

Por otro lado, abstenerse del consumo de cannabis puede resultar un desafío si a una persona se le diagnostica un trastorno por consumo de cannabis (CUD). No hay datos sobre cuántas personas con CHS presentan CUD concomitante. De hecho, los agonistas CB1, podrían ayudar a disminuir los síntomas de abstinencia, pero su administración en el CHS necesita una monitorización cuidadosa porque pueden intensificar estos síntomas al aumentar la activación del receptor CB1 (11).

También se debe tener en cuenta que la presencia de síntomas como ansiedad, insomnio, irritabilidad, tensión y pérdida de apetito pueden alertar de un síndrome de abstinencia de cannabis. La eficacia de antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina, para el control de los síntomas de abstinencia, ha sido demostrada en diversos estudios, aunque se deben tener en consideración sus efectos secundarios. Hoy en día se están evaluando nuevos fármacos como el dronabinol, que proporciona una dosis controlada de THC. Asimismo, se ha demostrado que el tratamiento de los trastornos de ánimo concomitantes, como puede ser la ansiedad, reduce la necesidad de atención médica y la frecuencia de episodios de vómitos en el CHS (12).

Cabe mencionar también la nabilona, cannabinoide sintético derivado del THC presente en el cannabis, como opción de tratamiento de las náuseas y vómitos en pacientes con CHS. Aún faltan datos sobre los efectos secundarios, como por ejemplo acumulación y toxicidad, debidos a su uso prolongado que podrían ocasionar una exacerbación de las náuseas y vómitos, en lugar de curarlos (14).

Recomendar la privación de consumo, la atención de un equipo multidisciplinar, así como la derivación para tratamiento por abuso de sustancias, además de la práctica de terapias cognitivo-conductuales junto con entrevistas motivacionales pueden ser de gran ayuda en el proceso de abstinencia del cannabis (15) (23).

Es importante abordar específicamente la paradoja de que el cannabis cause vómitos cíclicos a pesar de sus beneficios médicamente conocidos del tratamiento de los vómitos (20).

6.7 COMPLICACIONES Y CASOS FATALES

El Síndrome abordado puede llegar a producir complicaciones importantes que no se deben pasar por alto. Éstas pueden ir desde la pérdida de volumen hasta la rotura de la pared esofágica (14) y son debidas principalmente a los vómitos. Los efectos clínicos de la depleción de volumen sobresalen entre las complicaciones relacionadas con el CHS. En la literatura se han descrito casos de depleción de volumen grave que dieron lugar a lesión renal aguda o a otras alteraciones electrolíticas graves con rabdomiólisis (3). Las alteraciones electrolíticas más frecuentes son la hipopotasemia y la hipofosfatemia. Además, los vómitos intensos y persistentes también pueden ocasionar broncoaspiración, neumonitis, neumomediastino o lesión de la pared esofágica, pudiendo llegar a provocar un desgarro de Mallory-Weiss (13) (24) (3). Asimismo, las alteraciones electrolíticas no tratadas pueden desencadenar convulsiones, shock, anomalías cardíacas y hasta edema cerebral en casos raros. También se han descrito casos de quemaduras producidas por las duchas calientes utilizadas por estos pacientes para paliar el dolor (25). La consecuencia más grave relatada ha sido la muerte, como documentan los casos publicados por Nourbakhsh et al. (2019) (28).

Encontramos distintos informes de casos de diferentes complicaciones en la literatura. Entre ellos destaca el caso de un paciente de 41 años descrito por Chaudhari et al. (2019) con Encefalopatía de Wernicke debida al CHS. Este paciente había acudido al hospital en estado epiléptico secundario a hiponatremia por vómitos intensos. Las convulsiones se resolvieron tras la corrección de electrolitos. Respecto a la anamnesis, se destaca el consumo crónico de cannabis de cepas cultivadas en su patio. Su examen neurológico tras estabilizarse mostró déficits de memoria, incluyendo confabulaciones y delirios. Los estudios de rutina fueron negativos salvo la RMN (Resonancia Magnética Nuclear) en la que describieron hiperintensidades talámicas bilaterales en T2 FLAIR MRI (29). Los resultados de la exploración hicieron que sospechasen de Encefalopatía de Wernicke, por lo que se pautó tiamina intravenosa produciendo una mejora en la sintomatología del paciente.

La encefalopatía de Wernicke es producida por el déficit de tiamina. Ocasiona un trastorno neurológico que cursa con disfunción oculomotora, ataxia cerebelosa y pérdida de memoria. Es mucho más frecuente en alcohólicos, pero también se han descrito casos en contextos de trastornos malignos, cirugías gastrointestinales, hiperémesis gravídica y en otras afecciones que producen desnutrición grave. Es importante tener en cuenta los posibles déficits vitamínicos en los pacientes, sean alcohólicos o no, identificándolos de forma precoz para poder tratarlos de forma temprana, evitando así graves consecuencias como esta encefalopatía (29).

Hernández Ramos et al. (2019) describieron el caso de un paciente de 24 años con antecedentes de consumo crónico de cannabis desde hacía 10 años y un episodio de neumomediastino (NMD). Había acudido al servicio de urgencias con un cuadro de náuseas e hiperémesis junto a vómitos biliosos con epigastralgia y dolor torácico mal definido. Observaron palidez cutánea, frecuencia respiratoria normal, sin trabajo respiratorio y con leve enfisema subcutáneo laterocervical en la exploración física. La RX evidenciaba signo de la pleura en el margen izquierdo de la silueta cardiomediastínica. En el TC torácico se observaron burbujas aéreas en mediastino y enfisema subcutáneo en los espacios laterocervicales profundos. Los autores pusieron de manifiesto la asociación entre el CHS y el NMD secundario a los intensos vómitos repetidos del síndrome (30).

Thakker et al. (2020) describen otro caso de CHS complicado por NMD en un hombre de 18 años con historia de vapeo diario y consumo crónico de cannabinoides. El paciente acudió al servicio de urgencias tras 5 días de náuseas, vómitos y dolor abdominal intratables. El TC de tórax mostraba aire alrededor del corazón, regiones hiliares, esófago y columna, confirmando así la presencia de NMD. Por lo tanto, este paciente fue diagnosticado de CHS complicado con NMD (31).

El CHS complicado con NMD es una afección rara del consumo crónico de cannabis. Es por ello por lo que se debe ser cauteloso y obtener una historia social detallada (31). Tras la observación de estos dos casos clínicos aislados, no se debe pasar por alto el CHS como una posible causa de NMD en sujetos jóvenes. Igualmente se debe considerar la posible presencia de NMD en la exploración clínica de pacientes jóvenes que cursen un CHS (30).

La importancia de recoger una historia social detallada no sólo puede ser de utilidad en afecciones raras como la anterior, sino que puede ayudar a evitar pruebas innecesarias, así como a pautar el tratamiento adecuado de manera precoz. Mbakop et al. (2023) describen el caso de una paciente de 23 años con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) no controlada, en el que realizar una anamnesis adecuada inicialmente podría haber supuesto un gran avance para el diagnóstico. Ésta había acudido en múltiples ocasiones a Urgencias por ataques de náuseas y vómitos intratables durante los últimos dos años, acompañados muchas veces por dolor abdominal. Debido a su antecedente de DM no controlada, el diagnóstico de presunción era el de gastroparesia diabética, siendo así tratada con procinéticos. Las pruebas complementarias realizadas (TC y estudio de vaciamiento gástrico) fueron normales. En su última visita a Urgencias fue interrogada más a fondo, revelando un consumo crónico de cannabis desde hacía años. Además, informó de la mejoría de sus vómitos agudos al tomar baños de agua caliente en casa. Por ello, es de gran importancia recoger el historial farmacológico y de exposición o consumo de tóxicos en todos los pacientes, incluidos los que tienen una enfermedad conocida (32).

Entre las complicaciones del CHS también se han descrito casos de Lesión Renal Aguda. Bellamy et al. (2023) presentan el caso de un varón de 42 años, sin antecedentes médicos de interés, que acudió a urgencias por episodios de náuseas y vómitos incesantes de un día de evolución. Se constataron 12 vómitos aproximadamente, uno o dos por hora, con breve mejoría tras la toma de una ducha tibia; además de dolor epigástrico que se irradiaba al pecho y la garganta. Destacaba el consumo diario de cannabis de 20 años de evolución de 7-10 gramos de marihuana semanalmente. No consumía tabaco ni otra droga ilícita. A lo largo de los últimos tres años había realizado cuatro visitas a urgencias por el mismo motivo, habiéndose producido el último episodio hacía cuatro semanas. Los episodios de náuseas y vómitos solían ser matinales, habiéndose resuelto tras tratamiento antiemético a las 48-72 horas (durante las cuales se abstuvo de consumir cannabis) (33). Tras la exploración física y las pruebas de laboratorio, se observó insuficiencia renal aguda con FENa (Excreción fraccionada de sodio) del 0.2%, probablemente debida a la deshidratación producida por las pérdidas gastrointestinales (vómitos) y a la reducción de ingesta oral durante el episodio agudo. La insuficiencia renal aguda se resolvió tras la rehidratación con la administración de líquidos por vía i.v. (33).

Por último, se han notificado casos de muerte como consecuencia del CHS. Nourbakhsh et al. (2019) publicaron tres casos de muerte, el de una mujer de 27 años, el de un hombre de 27 años y el de otro hombre de 31 años con antecedentes de CHS. Los tres habían acudido a Urgencias describiendo náuseas y vómitos durante los días anteriores a su fallecimiento y se les había pautado tratamiento sintomático.

En el primer caso, la mujer de 27 años había sido encontrada inconsciente y con respiración agónica en su hogar. Su pareja había iniciado la maniobra de reanimación cardiopulmonar. Las pruebas bioquímicas realizadas en urgencias mostraron “hipoglucemia (*glucemia sérica* = 34 mg/dl), *creatinina* (3.4 mg/dl) y *urea elevadas* (85.0 mEq/L), además de *transaminasas, creatinina quinasa y troponina elevadas*”. Estos datos indicaban deshidratación hiponatémica-hipoclorémica acompañada de concentraciones elevadas de urea y creatinina con una relación urea/creatinina >100. La paciente se fue deteriorando clínicamente y dos horas después de

haber sido encontrada, se certificó su fallecimiento. La paciente mostraba un historial de náuseas y vómitos desde hacía 8 años, que se habían estudiado a través de pruebas de laboratorio, pruebas de imagen y endoscopias, de las que no se había podido extraer ningún resultado concluyente. Era destacable el historial de consumo de cannabis de larga evolución. La autopsia informó de un “*infarto focal en forma de cuña, cortical y tubular, y hemorragia aguda en el riñón derecho, hemorragia muscular en la punta de la lengua y pulmones congestionados, pero ninguna otra enfermedad natural contribuyente o hallazgos que puedan explicar la enfermedad crónica, náuseas y vómitos*”. Determinaron que la causa de la muerte había sido “complicaciones del CHS” y fue catalogada como “natural” (28).

El segundo caso se trataba de un hombre de 27 años, encontrado muerto en su residencia. Informaron más de 10 vómitos al día durante los 5-6 días anteriores a su fallecimiento, causa por la que acudió al ambulatorio en el que le diagnosticaron de intoxicación alimentaria. En su historia constaban antecedentes de abuso de sustancias como alcohol y marihuana, informando de consumo de abundantes cantidades de cannabis diarias y del desarrollo de episodios de vómitos cíclicos. No obstante, estos vómitos habían desaparecido con el ingreso a un programa de rehabilitación de drogas. La autopsia mostró deshidratación, ojos hundidos y membranas mucosas reseca. Los estudios bioquímicos exponían los siguientes resultados: “*Sodio 136 mEq/L, Cloruro 101.1 mEq/L, Urea 111.2 mg/dL, Glucosa 72.1 mg/dl*”. De estas exploraciones complementarias se extrajeron las siguientes conclusiones: deshidratación grave apoyada por el hallazgo de mucosas y membranas secas, ojos hundidos, niveles disminuidos de sodio y elevación de los niveles de urea que desencadenaron insuficiencia renal aguda. Determinaron que la causa de la muerte se debió a las “complicaciones del uso crónico de cannabis” y la forma como “natural” (28).

El tercer caso describe a un hombre de 31 años muerto en su cama. El fallecido tenía antecedente de esclerosis múltiple y trastornos convulsivos desde hacía 6 años. Además, constaban antecedentes de náuseas y vómitos crónicos acompañados de abundantes ingresos, no habiéndose encontrado una causa clara que los produjese. Era destacable el consumo de cannabis desde hacía 13 años. La noche anterior a su muerte, había ingresado en urgencias tras experimentar náuseas y vómitos durante 10 días. Fue dado de alta tras la administración de clorpromazina y ondansetrón y comprobar la estabilidad hemodinámica. La autopsia reveló un corazón con fibrosis intersticial en parches, congestión hepática leve e hipertrofia de la muscular propia gástrica. La histología mostró decoloración alrededor del núcleo caudado derecho e infiltración linfocítica perivascular en ambas cortezas. Los riñones tenían afectados casi el 50% de los glomérulos y se encontraron múltiples granulomas pulmonares. Los estudios de electrolitos vítreos aportaron los siguientes datos: “*sodio 136.0 mEq/L, cloruro 120.0 mEq/L, urea 17.1 mg/dL, glucosa <20 mg/dl*.” En este caso no se encontraron alteraciones bioquímicas o electrolíticas. En los estudios toxicológicos postmortem, fármacos como diazepam y clorpromazina se encontraban en concentraciones en rango terapéutico, no detectándose fármacos antiepilépticos. Las complicaciones del trastorno convulsivo debidas a la esclerosis múltiple fueron atribuidas como causa de la muerte y la forma fue natural. En consecuencia, debido a la asociación de las convulsiones con la esclerosis múltiple y la ausencia de anomalías electrolíticas e insuficiencia renal asociadas al CHS, no es posible establecer como la causa de la muerte el CHS. No obstante, se apreció la presencia del CHS y consideraron las convulsiones como posible causa de la muerte. El caso evidencia la

importancia de establecer una ruta fisiopatológica entre el CHS y la posible causa o contribución (28).

En el primer y segundo casos descritos se confirmaron alteraciones electrolíticas significativas en las muestras de humor vítreo. Las concentraciones de sodio y cloruro se encontraban disminuidas y los niveles de urea y creatinina considerablemente elevados. Los episodios intensos de vómitos repetitivos pudieron ser los causantes de estas anomalías electrolíticas. Los vómitos se atribuyeron al CHS debido a los antecedentes de consumo de los fallecidos y tras haber descartado cualquier otra causa que pudiera producirlos. No obstante, en el tercer caso descrito, cuya muerte no se atribuyó al CHS, la concentración de urea y creatinina en humor vítreo se encontraba en rangos normales (28).

Además, Soota et al (2016) habían publicado otros dos casos de muerte producida por deshidratación debida al CHS. Un hombre de 41 años con historial de consumo crónico de cannabis desde hacía 20 años era hallado sin vida en su domicilio. Sufría episodios de náuseas, vómitos y dolor abdominal desde hacía 10 años. No se encontraron patologías en las pruebas complementarias realizadas en ese periodo. Había sido hospitalizado ocho meses antes de su fallecimiento debido a una deshidratación hiponatémica grave. Además, cinco días antes de su muerte se exacerbaron sus síntomas de náuseas, vómitos y dolor, que no cedían con ningún tratamiento. La autopsia mostró: *“evidencia de deshidratación, necrosis esofágica aguda con coloración negra del esófago distal, neumonía focal en el lóbulo inferior derecho. La química vítrea mostró un patrón de deshidratación hiponatémica (Na 134 mmol/L, Cl 78 mmol/L, BUN 88 mg/dL y Cr 2,8 mg/dL)”*. Además, en las pruebas toxicológicas se obtuvo un resultado positivo para el consumo de marihuana. Determinaron que la causa de la muerte fue *“deshidratación hiponatémica debida a la exacerbación del CHS”* (34).

El segundo caso descrito por estos autores correspondía a un hombre de 48 años, que tenía antecedentes de fibromialgia, ansiedad, depresión, trastorno de somatización y episodios de náuseas y vómitos que no cedían con tratamiento. Fue encontrado en su bañera sin vida. La autopsia reveló *“evidencia de deshidratación, necrosis esofágica aguda y neumonía focal temprana en el pulmón derecho, probablemente por aspiración. Las determinaciones realizadas en humor vítreo demostraron deshidratación hiponatémica severa”*. Las pruebas toxicológicas fueron positivas para THC, THC-COOH, 7-amino-clonazepam y pregabalina. Determinaron que la causa de la muerte fue debida a deshidratación hiponatémica por un probable CHS (34).

Los vómitos propios del CHS, que no ceden con tratamiento, sumados a las duchas con agua caliente pueden desembocar en la deshidratación grave de los sujetos, además de producir diversas alteraciones electrolíticas. La deshidratación es una de las causas más comunes de lesión aguda prerrenal (28).

7. DISCUSIÓN

El aumento de consumo de cannabis, sobre todo entre los más jóvenes, unido a la normalización de su uso, ha llevado a un aumento en las visitas a urgencias debido a sus efectos tóxicos, entre ellas, también las asociadas al CHS (2).

Existe dificultad para reconocer el síndrome por parte de los pacientes y médicos. La clasificación Roma IV ha descrito al CHS como un trastorno gastroduodenal funcional y ha establecido una serie de criterios diagnósticos para ayudar a su detección. No obstante, en la actualidad, nos encontramos con dos problemas clave a la hora de diagnosticar este síndrome. Por un lado, no hay consenso sobre los síntomas clínicos definitorios y, por otro lado, las diferentes formas de presentación en el paciente que pueden no indicar claramente un CHS. Estos hechos unidos a la ilegalidad del cannabis en muchos países y a la falta de conciencia sobre este síndrome, hacen que se presenten grandes dificultades a la hora de realizar una determinación precisa de su prevalencia, así como en la implementación de estrategias efectivas de prevención y control (3) (11) (22).

El aumento constante en las publicaciones sobre el CHS desde que se acuñó el término en 2004 plantea interrogantes sobre su prevalencia real. Específicamente, la discusión sobre si este aumento se debe al incremento del consumo real de cannabis o a una mayor conciencia y reporte del síndrome debido a la creciente aceptación y legalización del cannabis en varios países. La disponibilidad legal del cannabis en ciertas regiones puede influir en la percepción pública del riesgo asociado con su consumo y, por lo tanto, en la búsqueda de atención médica por parte de los pacientes que experimentan síntomas relacionados con el CHS (11).

Hoy en día, ha aumentado mucho el conocimiento sobre esta entidad, los episodios de vómitos estereotipados, junto al dolor epigástrico que no cede ante tratamiento farmacológico, únicamente con el abandono progresivo de su consumo, son de utilidad en el diagnóstico. Sin embargo, para ello, debemos tener el dato del consumo real de cannabis, el cual no es fácil de obtener pues, la naturaleza estigmatizada del consumo de cannabis puede influir en la exactitud de la información proporcionada por los pacientes. Este problema enfatiza la importancia de la realización de una historia social detallada. El hecho de que el CHS presente tres fases con características distintivas puede ayudarnos a la comprensión de su naturaleza cíclica y de la evolución de la enfermedad (3) (22).

El CHS es un síndrome complejo que presenta una serie de factores que interactúan entre sí, haciendo que su fisiopatología sea muy heterogénea y aún no esté completamente comprendida. Se discuten múltiples hipótesis que intentan explicar este efecto proemético del THC en el CHS. Estas incluyen la sobreestimulación de los receptores CB1 periféricos, la alteración del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, variaciones genéticas, acumulación de lípidos cannabinoides, la desensibilización de los receptores TRPV1 y la predisposición individual (14) (15) (19) (20). Estos mecanismos potenciales revelan la complejidad de la interacción entre el cannabis y el sistema gastrointestinal, así como la influencia de factores genéticos y ambientales en la manifestación del CHS. En definitiva, la fisiopatología del CHS implica una interacción compleja entre el cannabis, el sistema endocannabinoide y varios sistemas fisiológicos y genéticos. Aunque se han propuesto varias hipótesis, aún queda mucho por entender sobre los mecanismos precisos que subyacen a este síndrome emergente. Una

comprensión más completa de estos mecanismos podría conducir a enfoques de tratamiento más efectivos y estrategias de prevención para el CHS.

Los criterios Roma IV, la propuesta de datos de interés que se deben recoger en la anamnesis realizada por Venkatesan et al. (2019) (23), junto a los criterios clínicos que podrían facilitar el diagnóstico expuestos por Simonetto et al. (15), pueden guiar a los profesionales a diagnosticar el CHS en su práctica clínica. No obstante, existen puntos débiles en estas propuestas, así, no se ha establecido un tiempo concreto de duración de abstinencia de consumo de cannabis para la resolución de los síntomas; asimismo, es necesaria una definición más precisa de consumo crónico (3). Tampoco se conoce con exactitud la duración media de consumo de cannabis necesaria para la aparición de los síntomas. El dolor epigástrico que acompaña a la aparición de los vómitos no se enfatiza en los criterios Roma IV, y, el “baño de agua caliente” se incluye como criterio de apoyo a pesar de que se puede observar en la mitad de los pacientes con CVS que no son consumidores de cannabis (35). Es por ello, por lo que los “baños de agua caliente” no se consideran patognomónicos del CHS. Venkatesan et al. (2019) proponen una serie de criterios que recogen detalles más específicos sobre los patrones de consumo y orientan sobre el tiempo de seguimiento médico que precisan estos pacientes (23). Es necesario una revisión de los criterios diagnósticos existentes con el fin de establecer unos universales que ayuden al diagnóstico precoz del síndrome (descartando enfermedades como CVS, la gastroenteritis viral y distintas afecciones con síntomas similares), así como la investigación sobre posibles pruebas complementarias que sean de utilidad para un correcto diagnóstico de esta entidad.

En lo que respecta al tratamiento, es destacable la ausencia de un protocolo de tratamiento específico para el CHS, lo que lleva a un enfoque de ensayo y error utilizando diferentes fármacos. La eficacia de estos tratamientos varía y no hay un consenso sobre cuál es el más efectivo. Además, encontramos artículos con poca evidencia científica, basados en reportes de casos principalmente, con restricciones en la muestra y con problemas en la recopilación de datos. La única medida que consigue aliviar permanentemente los síntomas del CHS es el cese definitivo del consumo de cannabis (15) (25).

Se mencionan varios fármacos utilizados en el tratamiento como antieméticos, antipsicóticos, benzodiazepinas y opioides. Sin embargo, muchos de ellos muestran una eficacia limitada. Además, se discute la importancia del manejo agudo de los síntomas, que incluye la reposición de líquidos, la corrección de los trastornos electrolíticos y el tratamiento del dolor, evitando así posibles efectos adversos con consecuencias graves que pueden llegar al fallecimiento del paciente. También, se destaca la utilidad de los fármacos que actúan sobre la señalización dopaminérgica, serotoninérgica, de sustancia P y TRPV1 (11) (19) (20).

Por otro lado, existe poca evidencia en lo relativo a un tratamiento profiláctico específico para el CHS (23). Se discuten también posibles tratamientos para los síntomas de abstinencia, como puede ser el dronabinol o la nabilona, y se señala la importancia de un enfoque integral que aborde tanto los síntomas agudos como la prevención de la reincidencia a través de la abstinencia del cannabis (12) (14) (15). Este apartado resalta los desafíos existentes en el tratamiento del CHS y la necesidad de investigaciones adicionales para desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas.

Por último, el apartado sobre las complicaciones y casos fatales relacionados con el CHS aborda una serie de aspectos críticos que merecen una atención especial en la práctica clínica y en la investigación médica. Se mencionan casos de muerte, lo que subraya la gravedad de

esta condición y la necesidad de una mayor conciencia entre los profesionales de la salud sobre sus posibles complicaciones (28). La identificación precoz y el manejo adecuado del CHS son fundamentales para prevenir resultados adversos graves. En resumen, destaca la importancia de reconocer esta afección, comprender sus posibles complicaciones y abordarla de manera adecuada para prevenir resultados adversos graves.

Me gustaría concluir este apartado mencionando las diferentes limitaciones que he encontrado. En primer lugar, limitaciones en la investigación, la novedad del síndrome junto a que el consumo de cannabis sea su fundamento hacen que exista una cantidad, aunque creciente, todavía limitada de estudios sobre el tema. Además, muchos de los estudios disponibles son de naturaleza observacional o retrospectiva, lo que limita la capacidad para sacar conclusiones definitivas en lo que respecta al CHS, dicho de otra manera, dadas las limitaciones existentes en la literatura actual, es importante destacar la necesidad de una mayor investigación en el área del CHS, con un enfoque en estudios prospectivos, controlados y bien diseñados.

8. CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica realizada en el presente TFG sobre el Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El CHS consiste en un trastorno gastrointestinal funcional que asocia episodios de vómitos cíclicos, náuseas y dolor abdominal epigástrico. Su principal desencadenante es el consumo crónico de cannabis.
2. La prevalencia de consumo de cannabis está en aumento, en consonancia con la banalización de su uso. Se estima que la ingesta crónica diaria de cannabis durante 5 años aproximadamente puede desencadenar este síndrome en individuos predispuestos.
3. Podemos basar el diagnóstico en los Criterios Roma IV. Distintas revisiones posteriores han ido añadiendo criterios adicionales a los descritos por Roma IV, no logrando aún establecer una serie de criterios definitivos.
4. Diferentes hipótesis intentan explicar la fisiopatología de este síndrome. La activación de los receptores CB1 centrales, la alteración del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, una desensibilización de los receptores TRPV1, la propiedad lipofílica del THC, así como diferentes variantes genéticas, son las más aceptadas.
5. En cuanto al tratamiento de este síndrome, los antieméticos convencionales no son eficaces. En primer lugar, se debe manejar la fase aguda con medidas de apoyo, reposición hidroelectrolítica y tratamiento del dolor. Se ha observado eficacia para el control de las náuseas, vómitos y dolor con Lorazepam, Haloperidol, Droperidol y crema de capsaicina.
6. Tras la estabilidad del cuadro clínico y el adecuado tratamiento de los síntomas agudos, se debe promover la abstinencia del cannabis para el cese definitivo de los síntomas, para ello la atención por un equipo multidisciplinar, junto a terapias cognitivo-conductuales, pueden fomentar la resolución definitiva del cuadro.
7. La mayoría de los estudios encontrados proceden de países en los que el consumo de cannabis está legalizado. El hecho de que sea una droga ilegal en la mayoría de los países hace que el CHS sea poco conocido por los profesionales sanitarios y la población, ocasionando dificultades en su filiación y diagnóstico. Además, el carácter observacional o retrospectivo de los estudios disponibles limita la capacidad para sacar conclusiones definitivas.
8. Cada vez son más los países que optan por políticas de legalización de esta sustancia, lo que puede derivar en un efecto de normalización del cannabis por la sociedad. Los profesionales de la salud debemos ser conocedores de los efectos que puede tener el abuso de esta droga, adquiriendo capacidades de diagnóstico y tratamiento precoz de los diferentes síndromes que puedan desencadenarse. Así se evitaría la realización de pruebas innecesarias y se reduciría el tiempo de ingreso de muchos pacientes, ahorrando recursos y previniendo complicaciones y casos fatales.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Monografía Cannabis 2022. Consumo y consecuencias [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2022 [Consultado 23 Nov 2023]. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pdf/2022_OEDA_Monografia_Cannabis.pdf
2. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2023. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2023 [Consultado 9 Ene 2024]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2023OEDA-INFORME.pdf>
3. Perisetti A, Gajendran M, Dasari CS, Bansal P, Aziz M, Inamdar S, Tharian B, Goyal H. Cannabis hyperemesis syndrome: an update on the pathophysiology and management. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(6):571-578.
4. Bukke VN, Archana M, Villani R, Serviddio G, Cassano T. Pharmacological and Toxicological Effects of Phytocannabinoids and Recreational Synthetic Cannabinoids: Increasing Risk of Public Health. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(10):965.
5. Kichloo A, Albosta M, Aljadah M, El-Amir Z, Goldar G, Khan MZ, Dahiya DS, Vallabhaneni S, Wani F, Singh J. Marijuana: A systems-based primer of adverse effects associated with use and an overview of its therapeutic utility. *SAGE Open Med*. 2021;9:2050312121000909.
6. Maselli DB, Camilleri M. Pharmacology, Clinical Effects, and Therapeutic Potential of Cannabinoids for Gastrointestinal and Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1748-1758.e2.
7. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(6):607-615.
8. Collins AB, Beaudoin FL, Metrik J, Wightman RS. “I still partly think this is bullshit”: A qualitative analysis of cannabinoid hyperemesis syndrome perceptions among people with chronic cannabis use and cyclic vomiting. *Drug Alcohol Depend [Internet]*. 2023 [Consultado 27 Oct 2023];246:109853. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85151468721&doi=10.1016%2Fj.drugalcdep.2023.109853&partnerID=40&md5=47672d0edb8a8525d7e80499f6beb88e>
9. Wightman RS, Perrone J, Collins AB, Lakamana S, Sarker A. An analysis of cannabinoid hyperemesis syndrome Reddit posts and themes. *Clin Toxicol (Phila)*. 2023;61(4):283-289.
10. Sandhu G, Smith S, Stephenson K, Jaeger V, John R, Shaver C, Johnson C. Prevalence of cannabinoid hyperemesis syndrome and its financial burden on the health care industry. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021;34(6):654-657.
11. Shah J, Fermo O. Review of systemic and syndromic complications of cannabis use: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(49):e32111.

12. Gajendran M, Sifuentes J, Bashashati M, McCallum R. Cannabinoid hyperemesis syndrome: definition, pathophysiology, clinical spectrum, insights into acute and long-term management. *J Investig Med.* 2020;68(8):1309-1316.
13. Senderovich H, Patel P, Jimenez Lopez B, Waicus S. A Systematic Review on Cannabis Hyperemesis Syndrome and Its Management Options. *Med Princ Pract.* 2022;31(1):29-38.
14. Deceuninck E, Jacques D. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a review of the literature. *Psychiatr Danub.* 2019;31(Suppl 3):390-394.
15. DeVuono MV, Parker LA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review of Potential Mechanisms. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(2):132-144.
16. Venkatesan T, Hillard CJ, Rein L, Banerjee A, Lisdahl K. Patterns of Cannabis Use in Patients With Cyclic Vomiting Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(5):1082-1090.e2.
17. Perisetti A, Goyal H. Endocannabinoid system and cannabis hyperemesis syndrome: a narrative update. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(1):1-8.
18. Razban M, Exadaktylos AK, Della Santa V, Heymann EP. Cannabinoid hyperemesis syndrome and cannabis withdrawal syndrome: a review of the management of cannabis-related syndrome in the emergency department. *Int J Emerg Med.* 2022;15(1):45.
19. Russo EB, Spooner C, May L, Leslie R, Whiteley VL. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome Survey and Genomic Investigation. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(3):336-344.
20. Camcejo M, Hillman E, Isom H. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Lighting Up an Emergency Department Near You. *Mo Med.* 2022;119(3):266-270.
21. Burillo-Putze G, Hernández-Ramos I, Isorna-Folgar M. Cannabinoid hyperemesis syndrome versus cyclic vomiting syndrome; [Hiperemesis por cannabis vs vómitos cíclicos]. *Adicciones* [Internet]. 2021 [Consultado 27 Oct 2023];33(4):377-378. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85118948457&doi=10.20882%2fadicciones.1678&partnerID=40&md5=ff07560da35a775010a396512d917542>
22. Cordova J, Biank V, Black E, Leikin J. Urinary Cannabis Metabolite Concentrations in Cannabis Hyperemesis Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(4):520-522.
23. Venkatesan T, Levinthal DJ, Li BUK, Tarbell SE, Adams KA, Issenman RM, Sarosiek I, Jaradeh SS, Sharaf RN, Sultan S, Stave CD, Monte AA, Hasler WL. Role of chronic cannabis use: Cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(Suppl 2):e13606.
24. Lee-Cheong S, Grewal A, Hestvik L, Rafizadeh R, Schütz C. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Case Report and Discussion Regarding Patients with Concurrent Disorders. *Can J Hosp Pharm.* 2020;73(4):290-293.
25. Abrams T, Gantioque R. Marijuana Use: Early Recognition for a Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Adv Emerg Nurs J.* 2020;42(1):30-36.
26. Squadrito FJ, Roepke C. What Is the Best Management of Cyclic Vomiting Syndrome and Cannabinoid Hyperemesis Syndrome? En: Graham A, Carlberg DJ, editors [Internet]. 1st edition. *Gastrointestinal Emergencies: Evidence-Based Answers to Key Clinical Questions.* Washington (USA): Springer; 2019 [Consultado 27 Oct 2023]. p. 127-129. Disponible en: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85136390106&doi=10.1007%2f978-3-319-98343-1_37&partnerID=40&md5=586a2238918cfb5802a0eab8334cf633

27. Lewis B, Leach E, Mugri LBF, Keung MY, Ouellette L, Riley B, Judge B, Fleeger T, Jones JS. Community-based study of cannabis hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med.* 2021;45:504-5.
28. Nourbakhsh M, Miller A, Gofton J, Jones G, Adeagbo B. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Reports of Fatal Cases. *J Forensic Sci.* 2019;64(1):270-274.
29. Chaudhari A, Li ZY, Long A, Afshinnik A. Heavy Cannabis Use Associated with Wernicke's Encephalopathy. *Cureus.* 2019;11(7):e5109.
30. Hernandez Ramos I, Parra Esquivel P, Lopez-Hernandez A, Burillo-Putze G. Spontaneous pneumomediastinum secondary to cannabinoid hyperemesis syndrome. *An Sist Sanit Navar.* mayo de 2019;42(2):227-30.
31. Thakker M, Singh J, Groth M. A case of cannabis hyperemesis syndrome complicated by pneumomediastinum. *Chest.* 2020;158(4,Suppl):A1230.
32. Mbakop RNS, Kesiena O, Greene TE, Amakye D. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome in a 23-Year-Old Woman with Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Case Rep.* 2023;24:e938418.
33. Bellamy SE, Loor B, Gutierrez-Castillo M. A Case of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome and Acute Kidney Injury: A Review of the Literature. *Cureus.* 2023;15(1):e34350.
34. Soota K, Lee YJ, Schouweiler K, Keeney M, Nashelsky M, Holm A. Cases of Death Secondary to Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: 2217. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [Consultado 27 Oct 2023];111:S1063. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2016/10001/cases_of_death_secondary_to_cannabinoid.2217.aspx
35. Schey R. Cannabinoid hyperemesis syndrome: The conundrum is here to stay. *J Investig Med.* 2020;68(8):1303-1304.
36. Kum V, Bell A, Fang W, VanWert E. Efficacy of topical capsaicin for cannabinoid hyperemesis syndrome in a pediatric and adult emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021;49:343-351.
37. Yusuf HM, Geier C, Staidle A, Montoy JCC. Efficacy of topical capsaicin for the treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome: A retrospective cohort study. *Am J Emerg Med.* 2021;43:142-148.
38. Aziz A, Waheed T, Oladunjoye O, Oladunjoye A, Hanif M, Latif F. Topical Capsaicin for Treating Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Case Rep Gastrointest Med.* 2020;2020:8868385.
39. Burillo-Putze G, Trujillo-Burillo D, García-Hernández JC, López-Hernández MA, Hernández-Ramos I, Ramos-Suárez I, Richards JR. Cannabis hyperemesis syndrome: Incidence and treatment with topical capsaicin. *Med Clin (Barc).* 2022;159(4):183-186.
40. Trajkovski A, Lang E. Haloperidol as an anti-emetic for Cannabis Hyperemesis Syndrome in the ED. *CJEM.* 2021;23(3):312-313.
41. Lee C, Greene SL, Wong A. The utility of droperidol in the treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(9):773-777.
42. Parvataneni S, Varela L, Vemuri-Reddy SM, Maneval ML. Emerging Role of Aprepitant in Cannabis Hyperemesis Syndrome. *Cureus.* 2019;11(6):e4825.
43. Kheifets M, Karniel E, Landa D, Vons SA, Meridor K, Charach G. Resolution of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome with Benzodiazepines: A Case Series. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(6):404-407.

10. ANEXO. *Tratamientos utilizados en el CHS, principales resultados y limitaciones.*

REFERENCIA Y DISEÑO	POBLACIÓN A ESTUDIO	OBJETIVO	TRATAMIENTO/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS PRINCIPALES	RIESGO DE SESGO Y LIMITACIONES
Senderovich et al. (2022) (14) Revisión Sistemática	Reportes de casos o series (n=9)	Describir los tratamientos actuales para el manejo del CHS	Hidroterapia con Agua Caliente	Redirección del flujo sanguíneo desde el sistema entérico a la piel. La activación de TRPV1 conduce a una reducción en la liberación de la sustancia P, un neuropéptido asociado con la inflamación y el dolor en las terminaciones nerviosas.	Sólo 2 ensayos controlados aleatorizados investigaron la capsaicina tópica y el haloperidol en pacientes con CHS. 3 estudios retrospectivos se desarrollaron en un plazo corto de tiempo, con muestras poblacionales pequeñas, sin estandarizar los informes de resultados. Conclusiones limitadas por la baja calidad de la evidencia disponible. Algunos de los estudios estadísticamente significativos no midieron el alivio de los síntomas, sino que observaron la reducción de la estancia hospitalaria. El CHS y sus opciones de tratamiento deben considerarse en el contexto más amplio de la investigación controlada.
	Estudios de cohortes retrospectivos (n=2)		Capsaicina tópica	Puede ser similar a la hidroterapia con agua caliente, provocando la redirección del flujo sanguíneo desde el sistema entérico a la piel y provocando la activación de los receptores TRPV1, lo que reduce la sustancia P.	
	Ensayos controlados aleatorizados (n=2)		Droperidol	Antagonista de la dopamina de acción corta. Se encontró que 0.625-2.5 mg de droperidol i.v. fue el único tratamiento que mostró diferencia estadísticamente significativa en la escala analógica visual en comparación con placebo en 48 pacientes. Disminución de la estancia hospitalaria, necesidad de otros antieméticos y de la gravedad de las náuseas desde el inicio en comparación con placebo. Otro ensayo droperidol vs placebo para medir la estancia media de hospitalización. En el grupo tratado con droperidol fue significativamente menor (6.7 h frente a 13.9 h, p=0.014).	
	Revisiones sistemáticas (n=4)		Benzodiazepinas	Un estudio de casos que examinó el clonazepam en individuos con CHS resistentes al tratamiento reveló que 2 dosis de 0,5 mg de clonazepam provocaron un rápido cese de los síntomas adversos, un alivio sintomático completo y el alta dentro de las 24 h posteriores a la administración. La evidencia sobre el uso de benzodiazepinas en el CHS es limitada, ya que solo se informó 1 estudio de caso con 4 pacientes que experimentaron alivio de N/V tras la administración de benzodiazepinas.	
			Haloperidol	Antipsicótico utilizado en el tratamiento de náuseas y vómitos en casos graves de CHS. Se encontró que 5mg de haloperidol i.v produjo el alivio de las náuseas y los vómitos en 4 pacientes de urgencias. En otro estudio en el que se compara el uso de haloperidol vs ondansetrón se encontró que 0.05 a 0.1 mg/kg de haloperidol fue superior a ondansetrón, dando lugar a una estancia hospitalaria más corta y menor clínica de náuseas y vómitos. No obstante, se describen dos casos de distonía debida al haloperidol.	
			Aprepitant	Un informe de caso: mujer de 30 años con N/V intermitentes que no respondía a los antieméticos convencionales como el ondansetrón. El único tratamiento al que fue el aprepitant. Dada de alta sin síntomas 24 h después. Limitación: no se describió la dosis de aprepitant.	

<p>Gajendran et al. (2020) (13)</p> <p>Estudio de revisión, presentación de 2 casos.</p>	<p>n=2</p>	<p>Ilustrar el espectro clínico típico del CHS a partir de los dos casos y presentar manifestaciones, fisiopatología y tratamiento de esta entidad.</p>	<p>Benzodiazepinas</p>	<p>Las benzodiazepinas como el Lorazepam se han utilizado con éxito en el tratamiento agudo del CHS. En el servicio de urgencias, se administra Lorazepam i.v. (1 a 2 mg) cada 4 a 6 horas.</p>	<p>Las conclusiones estuvieron limitadas debido a la baja calidad de la evidencia disponible.</p>
			<p>Haloperidol</p>	<p>Antiemético no autorizado. Utilizado en paciente agitado, eficaz en dosis de 2 a 10 mg vía i.v. según sea necesario hasta 39 mg/día. Hay datos anecdóticos que respaldan su éxito en el CHS, incluso a nivel ambulatorio. Reacciones adversas relevantes: reacciones extrapiramidales, parkinsonismo, distonía y prolongación del intervalo QTc. Haloperidol i.v. se asocia con una prolongación QT dependiente de la dosis en dosis >2mg. El síndrome de QT largo ocurre en 513 de cada 100.000 casos de consumidores adolescentes de cannabis.</p>	
			<p>Capsaicina</p>	<p>Recientemente, la FDA aprobó un parche de capsaicina al 8% para el tratamiento de la diabetes, dolor neuropático periférico en el pie. Potencialmente aplicable para tratar el dolor abdominal en CVS o CHS. Efectos secundarios: irritación de la piel y formación de ampollas en el lugar de aplicación.</p>	
			<p>Aprepitant</p>	<p>Recomendado en CVS moderado-grave como profiláctico alternativo.</p>	
			<p>Sumatriptán</p>	<p>Antimigrañoso sin informes publicados aún.</p>	
			<p>Olanzapina</p>	<p>Uso no autorizado por el antagonismo combinado de los receptores tipo 2 de dopamina y serotonina</p>	
<p>Perisetti et al. (2020) (3)</p> <p>Revisión Narrativa</p>		<p>Profundizar en el papel del CHS, su gestión e identificación de limitaciones en el conocimiento actual del CHS para mejorar su comprensión en el futuro.</p>	<p>Benzodiazepinas</p>	<p>Efectos ansiolíticos, antieméticos e inhibidores del sistema vestibular. Limitaciones: sedación, alteración del nivel de conciencia.</p>	<p>Principal limitación: bajo nivel de evidencia. Posibilidad de presentar un elevado riesgo de sesgo, principalmente por su subjetividad y limitada metodología.</p>
			<p>Antidepresivos tricíclicos</p>	<p>Usados profilácticamente. Resultados mixtos. Limitaciones: arritmias.</p>	
			<p>Antidopaminérgicos: Haloperidol, Droperidol</p>	<p>Haloperidol: antiemético de amplio espectro. Puede interferir en la señalización CB1. Limitaciones: arritmias, efectos sobre SNC. Bloqueo de la dopamina en el desencadenante del quimiorreceptor. Limitaciones: Arritmias (prolongación QT), sobredosificación.</p>	
			<p>Prometazina y proclorperazina</p>	<p>Efecto en el área desencadenante de quimiorreceptores del troncoencéfalo. Éxito variable. Arritmias, efectos extrapiramidales, hipotensión y sedación.</p>	
			<p>Antagonistas serotoninérgicos: Ondansetrón</p>	<p>Agentes de primera línea utilizados para la emesis. Limitaciones: respuesta variable. Arritmias.</p>	
			<p>Corticosteroides</p>	<p>Escaso uso. Respuesta limitada. Limitaciones: hiperglucemia, psicosis.</p>	
			<p>Capsaicina</p>	<p>Se une a los receptores TRPV1 cercanos a CB1. Mínimos efectos adversos, irritación cutánea.</p>	
			<p>Reposición de volumen</p>	<p>Previene los síntomas relacionados con la deshidratación. Mínimos efectos secundarios.</p>	
			<p>Dejar de fumar</p>	<p>Se requiere para el cese de síntomas. Limitación: cumplimiento del paciente.</p>	

<p>Kum et al. (2021) (36)</p> <p>Estudio de cohortes retrospectivo de un solo centro</p>	<p>n=201 n=25 tenían menos de 21 años</p>	<p>Evaluar si la capsaicina tópica era más “eficaz” (solo requerir ≤ 1 fármaco de rescate para el alivio de los síntomas) comparado con no darla durante el ingreso.</p>	<p>Capsaicina al 0.025%</p>	<p>Una mayor proporción en el grupo de capsaicina logró el resultado primario de eficacia en comparación a pacientes que no recibieron capsaicina (55% vs 21%, $p < 0.01$, OR no ajustado 1,44 (IC 95%, 0.586-0.820)). Tiempo transcurrido hasta el alta después de la administración de capsaicina fue más corto en el grupo de capsaicina (3.72h vs 6.11 h, $p = 0.001$)</p>	<p>Unicentro, retrospectivo. Limitada capacidad de sacar conclusiones definitivas.</p> <p>Existen variables de confusión, además de falta de datos: puntuaciones de dolor y episodios de emesis, pacientes atendidos en otros centros tras el alta, medicación recibida antes de llegar al servicio.</p> <p>No estudió efectos adversos.</p>
<p>Yusuf et al. (2021) (37)</p> <p>Estudio de cohortes retrospectivo</p>	<p>n=55 (35 con capsaicina 20 sin)</p>	<p>Evaluar la eficacia de la capsaicina tópica para el tratamiento de CHS buscando determinar si el uso tópico de la capsaicina podría reducir la cantidad de tiempo que los pacientes pasan en el servicio de urgencias.</p>	<p>Capsaicina 0.025% y al 0.15%</p>	<p>No se observan diferencias en el tiempo hasta el alta entre el grupo experimental y control (4.46h frente a 3.52h, $p = 0.10$), número de veces que se administró tratamiento (2.60 vs 3.54, $p = 0.10$) o tasa de ingreso en el hospital (0.19 frente a 0.05, $p = 0.07$). Un análisis de supervivencia y una regresión de Cox no mostraron diferencias en el tiempo hasta el alta. Un análisis de subgrupos entre los pacientes que recibieron capsaicina dentro de sus dos primeras rondas de tratamiento tuvieron estancias hospitalarias más cortas, estadísticamente significativas, que los pacientes que recibieron capsaicina después (4.83h vs 7.09h, $p = 0.01$)</p> <p>La capsaicina tópica no se asoció con estancias hospitalarias más cortas que ninguna capsaicina. Cuando se administra antes, durante una visita al servicio de urgencias, se asocia con una estancia más corta que cuando se administra más tarde.</p>	<p>Limitación: uso del tiempo hasta el alta como criterio de la eficacia del fármaco. Duración de la estancia del paciente depende de muchos factores.</p> <p>El diseño del estudio retrospectivo limitó la capacidad de observar factores de confusión como qué pacientes recibieron capsaicina y cuándo.</p> <p>Los pacientes suelen recibir más fármacos, aparte de la capsaicina, para el tratamiento del CHS, complicando la evaluación de los efectos de la capsaicina.</p>

<p>Aziz et al. (2020) (38)</p> <p>Reporte de un caso</p>	<p>n=1</p>	<p>Presentar el caso de una mujer de 41 años con CHS tratado con éxito con la aplicación tópica de capsaicina.</p>	<p>Capsaicina tópica al 0.1%, 3 veces al día.</p>	<p>Resolución casi completa de los síntomas de la paciente tras la aplicación de Capsaicina con la posología documentada.</p> <p>El uso de capsaicina tópica para el tratamiento de CHS parece prometedor, como se informó anteriormente en varias publicaciones de casos.</p>	<p>La forma de uso y cumplimiento de capsaicina por el paciente.</p> <p>Incapacidad para relacionar el alivio de los síntomas con el uso de capsaicina tópica en algunos pacientes.</p> <p>Se necesitan más estudios para respaldar este hallazgo y utilizarlo como una opción de tratamiento de primera línea.</p>
<p>Burillo-Putze et al. (2022) (39)</p> <p>Estudio retrospectivo</p>	<p>Visitas durante 2018 y 2019</p> <p>n=29</p>	<p>Describir la incidencia, la clínica y características de atención de los pacientes tratados por CHS en un servicio de urgencias y los resultados asociados con el uso de capsaicina tópica.</p>	<p>Capsaicina tópica 0.075% tras haber agotado otros tratamientos.</p>	<p>Presenta la primera serie de casos de CHS en un servicio de urgencias en España. La incidencia encontrada ayudará a calcular el tamaño de la muestra para futuros estudios prospectivos. Se observó una reducción significativa de las náuseas a los 60 minutos y una resolución completa de los vómitos en el 29% de los tratados con capsaicina, en comparación con el 0% del grupo placebo.</p>	<p>Carácter retrospectivo.</p> <p>No fue posible obtener algunos datos (consumo, razón del menor uso de capsaicina en el grupo repetido y tiempos de tratamiento).</p> <p>No fue posible estandarizar la dosis de capsaicina, ni el área y lugar de aplicación.</p> <p>Centro de estudio único que cuenta con área de toxicología clínica en servicio de urgencias.</p> <p>Es posible que los datos no representen la realidad del resto de población.</p>

<p>Trajkovski et al. (2021) (40)</p> <p>Estudio cruzado, aleatorizado, triple ciego, de tres periodos, con aleatorización en bloques estratificados por sitio para recibir haloperidol u ondansetrón, con un cruce posterior a la alternativa después de un lavado de 7 días.</p>	<p>n=30</p>	<p>Evaluar si el Haloperidol i.v. (0.05 mg/kg o 0.1 mg/kg) era superior al Ondansetrón i.v. 8 mg en pacientes que presentaban CHS.</p>	<p>Haloperidol i.v. 0.05 mg/kg o 0.1 mg/kg</p> <p>Ondansetrón i.v. 8 mg</p>	<p>El resultado primario fue el cambio en las puntuaciones de dolor y náuseas a las 2h en comparación con el valor inicial. Los resultados secundarios incluyeron el éxito del tratamiento antiemético de rescate y tiempo hasta el alta.</p> <p>El haloperidol en dosis única de 0.05 mg/kg o 0.1 mg/kg i.v. junto con la rehidratación con cristaloides intravenosos, es superior al ondansetrón en dosis única (8 mg) para el SHC.</p> <p>Si bien la evidencia más allá de 2 h es limitada, el haloperidol produce una mejoría clínicamente significativa de las náuseas y el dolor abdominal 2 h después de la dosis.</p>	<p>Diseño de estudio poco complejo.</p> <p>Muestra muy pequeña que puede dar desequilibrios en los grupos de probabilidad al inicio del estudio.</p> <p>La finalización precoz puede sobreestimar los efectos del tratamiento, la pérdida del seguimiento durante 24/48h limita la estimación de la efectividad más allá de las 2h.</p> <p>Análisis no apareado sin cruzar, representación gráfica complicada de los resultados, sin discusión sobre antieméticos alternativos.</p>
<p>Lee et al. (2019) (41)</p> <p>Revisión retrospectiva de historias clínicas en urgencias entre enero de 2006 y diciembre de 2016.</p>	<p>n=76 37 tratadas con droperidol 39 no</p>	<p>Demostrar la reducción de la estancia hospitalaria en pacientes tratados con droperidol.</p>	<p>Droperidol 0.025 mg i.v.</p>	<p>El uso de droperidol para tratar las náuseas y vómitos asociados al CHS resultó en una reducción general del uso de antieméticos y reducción de la estancia hospitalaria.</p> <p>Hubo una reducción estadísticamente significativa de la duración de la estancia en el grupo de tratamiento con droperidol, comparada al grupo de tratamiento sin droperidol.</p>	<p>La FDA emitió una advertencia de recuadro negro para droperidol por el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y posible arritmia, lo que limitó su uso.</p> <p>Sin embargo, estudios más amplios demostraron que droperidol es seguro y eficaz en el tratamiento de la agitación en pacientes de urgencias.</p>

<p>Parvataneni et al. (2019) (42)</p> <p>Estudio de un caso</p>	<p>n=1</p>	<p>Estudiar el efecto del Aprepitant como tratamiento de náuseas y vómitos en el CHS</p>	<p>Aprepitant</p>	<p>Cuando se inició aprepitant, respondió bien, tolerando los alimentos en incrementos graduales y fue dada de alta sin síntomas. Al bloquear los receptores NK1 y, por tanto, bloquear la unión de la sustancia P a los receptores NK1, el aprepitant controla las náuseas y vómitos. Mecanismos similares al descrito para la capsaicina tópica que al unirse a los receptores TRPV1, disminuye la liberación de sustancia P aminorando náuseas y vómitos. Sugieren un papel de la sustancia P en la vía antiemética. Dado el éxito de este medicamento en el paciente, se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de aprepitant en el CHS.</p>	<p>Diseño del estudio: estudio de un caso.</p>
<p>Kheifets et al. (2019) (43)</p> <p>Serie de casos</p>	<p>n=4</p>	<p>Mostrar 4 casos de pacientes con CHS sometidos a tratamientos convencionales sin éxito. El Clonazepam ayudó a resolver los síntomas.</p>	<p>Benzodiazepinas (Clonazepam)</p>	<p>El tratamiento temprano y apropiado con Benzodiazepinas puede poner fin a la hiperémesis y prevenir complicaciones graves y pruebas costosas e innecesarias.</p>	<p>Pequeño tamaño de la muestra, comorbilidades médicas y falta de medios objetivos para medir los resultados a largo plazo.</p>