Síndrome de hiperemesis cannabinoide en el servicio de urgencias. Una revisión

Jonathan D. Delgado-Sánchez^{1*}, David E. Arellano-López², Karen D. Esquivel-Hernández²,
Jorge L. de la Vega-Rosales², Jorge Moreno-Nájera² y Carlos B. Ávila-Reyes²

¹Servicio de Urgencias, Sociedad Aguascalentense de Estudiantes de Medicina, Hospital General de Pabellón de Arteaga, Pabellón de Arteaga;

²Departamento de Medicina, Sociedad Aguascalentense de Estudiantes de Medicina, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes. Aguascalientes, México

Resumen

Introducción: El síndrome de hiperemesis cannabinoide fue descrito por primera vez en 2004. Se define como una entidad clínica que afecta a consumidores crónicos de cannabis, y se caracteriza por episodios cíclicos de náuseas, vómitos y duchas compulsivas de agua caliente, que alivian los síntomas. **Objetivo:** Realizar una revisión literaria del diagnóstico, tratamiento y manejo del síndrome de hiperemesis cannabinoide en el servicio de urgencias. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en la literatura de las bases de datos en línea PubMed, EBSCO, BVS, Cochrane, Buscador UAA y Epistemoikos, utilizando los siguientes términos MeSH en español e inglés: “síndrome de hiperemesis cannabinoide” y “servicio de urgencias”. **Resultados:** Se teoriza que el síndrome de hiperemesis cannabinoide es un efecto paradójico por el consumo crónico. El tratamiento debe centrarse en la mejoría de los síntomas del paciente y el abandono del consumo del cannabis. **Conclusión:** Aunque la legalización de la marihuana es una política pública de suma importancia, hay que entender que cualquier droga responde diferente en cada persona, y el síndrome de hiperemesis cannabinoide no debe de ser abordado como un estigma del consumo de los productos derivados del cannabis, sino como un posible efecto adverso.

Palabras clave: Síndrome de hiperemesis cannabinoide. Vómito cíclico. Cannabis. Servicio de urgencias. Abuso de drogas.

Cannabinoid hyperemesis syndrome in the emergency department. A review

Abstract

Introduction: Cannabinoid hyperemesis syndrome, first described in 2004, is defined as a clinical entity affecting chronic cannabis users and is characterized by long cyclic episodes of nausea, vomiting, and compulsive hot showers which relieve symptoms. **Aim:** To conduct a literature review of the diagnosis, treatment, and management of cannabinoid hyperemesis syndrome in the emergency department. **Material and methods:** A literature search of the online databases PubMed, EBSCO, BVS, Cochrane, UAA Search and Epistemoikos was performed using the following MeSH terms in English and Spanish: “cannabinoid hyperemesis syndrome” and “emergency department”. **Results:** It is theorized that cannabinoid hyperemesis syndrome is a paradoxical effect of chronic use. Treatment should focus on the symptomatology of the patient improvement and cessation of cannabis use. **Conclusion:** Although the legalization of marijuana is a public policy of utmost importance,

Correspondencia:

*Jonathan D. Delgado-Sánchez
E-mail: dazaethsanchez@gmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2021

Fecha de aceptación: 28-05-2021

DOI: 10.24875/REIE.21000047

Disponible en internet: 13-09-2021

Rev Educ Invest Emer. 2021;3(3):147-158

www.medicinadeemergencias.com

2604-6520 © 2021 Sociedad Mexicana de Medicina de Emergencias, AC. Publicado por Permayer México SA de CV. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

it must be understood that any drug responds differently in each person, and the cannabinoid hyperemesis syndrome should not be approached as a stigma of the consumption of cannabis products, but as a possible adverse effect.

Key words: Cannabinoid hyperemesis syndrome. Cyclic vomiting. Cannabis. Emergency department. Drug abuse.

Introducción

El cannabis (marihuana) es una droga extraída de la planta *Cannabis sativa*. Es la droga psicoactiva más consumida en el mundo y el tetrahidrocannabinol (THC), también conocido como delta-9-tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), es el componente psicoactivo principal y el responsable de la mayoría de los efectos del cannabis por su interacción con los receptores endocannabinoides del cuerpo humano^{1,2}. Sin embargo, existen más de 100 tipos de cannabinoides identificados con diversos efectos terapéuticos, como antieméticos, estimulantes del apetito y analgésicos, aunque algunos, como el $\Delta 9$ -THC, pueden producir un efecto paradójico conocido como síndrome de hiperemesis cannabinoide (SHC)^{3,4}.

El SHC, descrito por primera vez en 2004 por Allen, et al.⁵, se define como una entidad clínica que afecta a consumidores crónicos de cannabis^{2,3,6,7} y se caracteriza por episodios cíclicos de 24-48 horas de duración de náuseas, vómitos y duchas compulsivas de agua caliente, que alivian los síntomas, acompañado de dolor abdominal difuso, diaforesis y polidipsia; los vómitos suelen ser de 2-30 por día, siendo cinco vómitos al día en promedio⁷⁻¹⁰. Los vómitos no suelen responder a los antieméticos habituales y mejoran con la abstinencia de cannabis⁴. La etiología y fisiopatología aún no está clara, pero el cannabis parece interactuar con la motilidad gastrointestinal^{2,7,11}. Esta enfermedad es una entidad clínica escasamente reconocida y muy infradiagnosticada, pues el desconocimiento de los profesionales de la salud por dicha entidad es alta y su diagnóstico frecuentemente es diferido; es por eso que el diagnóstico debe hacerse después de una historia clínica completa y usando los criterios diagnósticos de forma adecuada y minuciosa^{3,4,7,8,12}. Debido al aumento del consumo mundial de cannabis es imprescindible que el personal de salud que se encuentra en el área o servicio de urgencias conozca el diagnóstico y manejo apropiado del SHC.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en la literatura de las bases de datos en línea PubMed, EBSCO, BVS, Cochrane, Buscador UAA y Epistemoikos, utilizando los siguientes

términos en español e inglés: “síndrome de hiperemesis cannabinoide” y “departamento de urgencias”. Los resultados de la búsqueda se limitaron a los estudios publicados en el idioma inglés y español entre el 1 de enero del 2016 y el 20 de abril de 2021 (no se limitó por diseño de estudio). Solo se incluyeron publicaciones en revistas científicas. En la búsqueda inicial de las seis bases de datos se encontraron un total de 87, de los cuales 34 eran duplicados y 15 en otro idioma diferente al español o inglés, dejando un total de 38 artículos únicos. Se realizó una revisión detallada de los 38 artículos para esta revisión y posteriormente se excluyeron dos artículos. Durante el análisis de la información obtenida se agregaron por búsqueda manual de las referencias de los estudios incluidos un total de 37 artículos.

Resultados

Epidemiología

El cannabis está considerado como la droga ilegal más consumida en el mundo, con aumento en sus tasas de consumo^{4,6}. Se estima que en 2016, 192 millones de personas alrededor del mundo consumían cannabis de manera regular^{3,4} y en 2019 incrementó a 277 millones, por lo cual es importante considerar el diagnóstico de SHC cuando se presente un paciente con vómitos recurrentes en el área de urgencias³.

En EE.UU. se presentan de 2.1-3.3 millones de casos de SHC cada año³ y la prevalencia del SHC en usuarios regulares y crónicos de marihuana es del 32%⁹. Algunas publicaciones han sugerido que la legalización puede incrementar la incidencia del SHC⁹, pero no existe evidencia suficiente que respalde la asociación entre la legalización de su consumo y el aumento de la incidencia de SHC.

Numerosos factores de riesgo pueden contribuir a la aparición y desarrollo del SHC; entre los más frecuentes nos encontramos con: ser varón, tasas de ingresos económicos bajas, estar separado, divorciado o viudo y el consumo crónico de cannabis diario o semanal⁹. El SHC se presenta con mayor frecuencia en personas de 16-51 años, principalmente en personas de 26 años con una relación hombre: mujer de 7:3¹. En un estudio observacional de EE.UU. que siguió a pacientes con

SHC por dos años demostró que el costo del manejo hospitalario del SHC va de \$62,420 a \$268,110, con una media de \$95,023⁹.

Fisiopatología

Se desconoce aún el mecanismo fisiopatológico del SCH. Existen diferentes teorías que tratan de explicar los mecanismos del cómo, en ciertos individuos, las propiedades antieméticas establecidas del cannabis se anulan y se desarrolla el SHC¹². Se han identificado aproximadamente 100 cannabinoides y cada uno contribuye potencialmente de manera diferente a los mecanismos de la enfermedad¹³. Dentro de las teorías que buscan explicar su mecanismo patológico se encuentra la acumulación del THC en las personas que son grandes consumidores de marihuana. Dado que el THC es el principal componente activo de la marihuana, este se une a receptores en el tracto gastrointestinal, específicamente, al receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), lo que provoca gastroparesia, náuseas y vómitos intensos como resultado de la sobreestimulación de dicho receptor. Estos receptores, a su vez, pueden tener una regulación que disminuye o se sensibiliza cuando el consumo se torna crónico, lo que promueve la conversión de la naturaleza agonista del THC en antagonista, factor causante de la acción emética¹⁴, contraria al efecto antiemético de los receptores CB1 a nivel cerebral¹⁵. Otra teoría reside en la estimulación de los receptores vasculares CB1, que inducen vasodilatación esplácnica y condiciona un estado de congestión mesentérica que podría contribuir a la sintomatología. Partiendo de esto, la exposición al agua caliente redistribuye el flujo sanguíneo a la piel, lo cual contribuye a la posible explicación del alivio de los síntomas¹⁶.

Además del THC, se ha planteado la posible contribución de otros cannabinoides exógenos como el cannabidiol (CBD). En dosis bajas produce un efecto antiemético, pero en dosis altas tiene una acción emética^{17,18} que también se encuentra en otra sustancia como el cannabigerol (CBG), que puede inhibir los efectos antieméticos del CBD¹⁹, en consecuencia, las náuseas y vómitos asociados a este síndrome podrían explicarse por los altos niveles eméticos de CBD, sumado a los efectos potenciadores del CBG²⁰. También se ha postulado la teoría de la acumulación de toxinas y pesticidas procedentes del cultivo, recolección y envasado del cannabis²¹. Finalmente, se ha planteado la teoría de que las variaciones genéticas en las enzimas transformadoras de fármacos hepáticos trae como

resultado niveles excesivos de metabolitos proeméticos de cannabis.

Un estudio observacional que incluyó a 2,567 pacientes que se presentaron en un departamento académico de emergencias con afecciones relacionadas con el cannabis sugirió que el SHC era más común en personas expuestas al cannabis inhalable²². No hay evidencia que asocie la presentación del SHC con otros productos derivados del cannabis o su mezcla con alimentos.

Los cannabinoides endógenos se unen a receptores cannabinoides CB1 y CB2 acoplados a proteína G. Se cree que el receptor CB1 juega un papel de mayor importancia, ya que está más involucrado con la sintomatología del SHC. Los receptores CB1 están localizados dentro del sistema nervioso central (SNC) y en el plexo entérico, su función es modular la secreción, motilidad, inflamación y sensación gástrica²³. Por otro lado, los receptores CB2 están localizados en tejidos linfoides periféricos y su función se encuentra relacionada con la regulación del sistema inmunitario²⁴. La activación de receptores CB1 por cannabinoides endógenos resulta en la inhibición del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, afectando la homeostasis del proceso digestivo y la termorregulación. A su vez, se ve alterada la respuesta ante estímulos estresantes por parte del sistema nervioso simpático^{13,25}. Se cree que el SHC es una variante del síndrome de vómitos cíclicos (SVC), que ha sido estudiado exhaustivamente y por un periodo de tiempo mayor; sin embargo, aún no se comprende del todo^{9,26}.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de SHC se concibe como un conjunto de signos y síntomas (muy característicos algunos de ellos), que en conjunto lo definen por la siguiente tríada típica¹²:

- Episodios recurrentes/cíclicos de náuseas, junto con vómitos (100%) y dolor abdominal (85.1-99%), a menudo acompañado de una consecuente deshidratación.
- Un patrón de comportamiento determinado por baños de agua caliente de forma compulsiva (22-92.3%).
- Presencia de patrón de uso de cannabis crónico (mínimo 1 año de duración) (74.8-100%).

A dicho cuadro se le puede añadir una interposición de periodos de normalidad libres de síntomas y numerosas visitas a los servicios de urgencias²⁷. La evolución clínica se ha dividido en tres fases diferenciadas entre sí claramente^{9,10,27}: fase prodrómica, fase de hiperemesis y fase de recuperación (Fig. 1).

Figura 1. Las tres fases del síndrome de hiperemesis cannabinoide y hallazgos clínicos asociados (*adaptada de Zhu, et al., 2021⁸*).

Figura 2. Diagnóstico diferencial entre el síndrome de hiperemesis cannabinoide y el síndrome de vómito cíclico (diferencias y similitudes) (*adaptada de Bruguera, et al., 2016²; Gajendran, et al., 2020⁹; Contreras Narváez, et al., 2016⁴¹*).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para síndrome de hiperemesis cannabinoide

Criterios diagnósticos para síndrome de hiperemesis cannabinoide		
Tipo de criterio	Características	Incidencia (%)
Esenciales	Uso de cannabis de manera diaria en el último año	74.8-100
Principales	Vómito recurrente	100
	Diagnóstico < 50 años	100
	Náuseas severas y vómito cíclico	99.4
	Al menos un uso de cannabis a la semana	97-4-99
	Resolución de los síntomas con el cese de uso de cannabis	96.8-100
	Historia crónica de abuso de cannabis	76.6-99.2
	Dolor abdominal	85.1-99
Secundarios	Baños calientes compulsivos para el alivio de los síntomas	23-92.3
	Predominancia del sexo masculino	19-72.9
	Análisis de laboratorio, radiográficos y endoscópicos normales	96.6
	Pérdida de peso > 5 kg	96
	Predominancia matutina de los síntomas	77.6
	Movimientos peristálticos normales	97

Adaptada de Fleming, et al., 2017⁷; Zhu, et al., 2021⁸; Sorensen, et al., 2017¹²; Ruberto, et al., 2021⁶⁶.

- La fase prodrómica o periodo preemético se caracteriza por el desarrollo incipiente de una sensación nauseosa de predominio matutino sin emesis, con temor al vómito, anorexia y malestar abdominal²⁸. Esta etapa puede durar meses o incluso años. En ella el individuo mantiene patrones alimenticios normalizados (a diferencia de la anorexia nerviosa o bulimia)²⁹ y tolera los líquidos. Como no presentan síntomas evidentes, los individuos suelen mantener la misma dinámica de consumo de cannabis. Incluso se ha descrito que algunos de ellos incrementan el consumo de cannabis, ante la presencia de náuseas leves (ya que los pacientes suelen mantener la creencia de que el consumo de cannabis conlleva una disminución de la sintomatología nauseosa^{9,29}).
- La fase hiperemética o de hiperemesis está caracterizada por la presencia de episodios de náuseas y vómitos intensos, paroxísticos y persistentes (hasta cinco veces cada hora)^{30,31}. Asimismo, pueden presentar malestar o dolor abdominal difuso, aunque de intensidad leve/moderada. También algunos de ellos (menos del 70% de

los casos) han presentado de forma paralela una reducción ponderal de al menos 5 kg de peso³², debido a que se desarrolla una asociación cognitiva negativa entre la ingesta de alimentos y la potencial aparición de náuseas, que conlleva una disminución de dichas ingestas y la aparición de un temor a la comida.

En esta fase aparece un patrón de conducta (casi como patognomónico)^{8,27,33-35}: los pacientes se duchan con agua caliente, varias veces al día o una sola vez, aunque de duración muy prolongada, de forma estereotipada y repetitiva, manteniendo esta conducta idiosincrática. Esta conducta es considerada por algunos autores como una «bandera roja» de esta entidad nosológica³⁶. El motivo es que así alivian sus síntomas (principalmente las náuseas). Por ello, esta conducta aprendida acaba convirtiéndose rápidamente en un comportamiento compulsivo. Su aparición no tiene por qué relacionarse directamente con los primeros episodios del síndrome³⁷.

- La fase de recuperación comienza cuando el individuo deja de consumir cannabis³¹, y su duración puede ser de días, semanas o incluso meses. El individuo presenta una fase de bienestar relativo, con patrones alimenticios normalizados y un peso dentro de los parámetros esperados. En este periodo deja de utilizar las duchas calientes. Si el paciente recae en el uso de cannabis, esta fase remitirá espontáneamente, sufriendo una reaparición del SHC³⁸.

Diagnóstico

Se caracteriza por vómitos episódicos estereotipados de carácter crónico, abuso de cannabis de manera cotidiana, así como el cese de los episodios de vómito debido a la interrupción del uso de cannabis^{32,39}. Es primordial realizar una historia clínica, en especial en los pacientes con antecedentes de ingresos recurrentes al servicio de urgencias por vómitos inexplicables (Tabla 1). Un síntoma clave en este síndrome es el dolor abdominal localizado en el epigastrio e irradiado de manera difusa^{9,12}.

Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en hombres, con una edad media de diagnóstico entre 22 a 34 años (29 años en promedio)⁸. Se ha reportado un inicio de consumo desde los 16 años en promedio. En todos los casos el uso de cannabis antecede al síndrome y en la mayoría de los casos se ha consumido de dos a cinco años con una frecuencia de consumo diaria^{8,12}.

En caso de que los pacientes nieguen el uso de cannabis, el estudio de la orina puede llegar a ser de utilidad; por otro lado, no hay otro estudio de utilidad

Tabla 2. Guía de diagnóstico y tratamiento de consenso de expertos para el síndrome de hiperemesis cannabinoide (SHC)

Comisión de Supervisión de Medicina de Emergencia de San Diego Agencia de Servicios Humanos y de Salud del Condado de San Diego Septiembre de 2017	
Fisiopatología	<ul style="list-style-type: none"> – El SHC es un síndrome de vómitos cíclicos asociado con el consumo de cannabis – La fisiopatología del SHC aún no se comprende completamente – Características diagnósticas: consumo habitual de cannabis durante cualquier periodo de tiempo, incluido el consumo de cannabis al menos una vez por semana, náuseas y vómitos cíclicos, dolor abdominal. Predomina el sexo masculino; la resolución de síntomas ocurre después de dejar de consumir cannabis; duchas o baños calientes compulsivos proporcionan alivio de los síntomas – El uso intensivo y crónico de marihuana puede resultar en una reacción paradójica a la reconocida, efectos antieméticos de los cannabinoides – Hay dos receptores cannabinoides principales: CB1 y CB2 – Los receptores CB1 se encuentran principalmente en el sistema nervioso central, mientras que los CB2 se encuentran principalmente en el sistema periférico, incluido el tracto GI <ul style="list-style-type: none"> • Los receptores cannabinoides regulan y afinan la liberación de neurotransmisores • La hiperemesis puede ser secundaria a efectos del tronco encefálico o efectos de las neuronas entéricas – La exposición crónica a cannabinoides provoca una regulación a la baja de los receptores endocannabinoides en modelos animales – Los receptores de cannabinoides periféricos en los nervios entéricos pueden ralentizar la motilidad gástrica <ul style="list-style-type: none"> • El TRPV1 es un receptor acoplado a proteína G conocido por interactuar con el sistema endocannabinoide, además de ser el único receptor conocido de capsaicina <ul style="list-style-type: none"> • Este receptor se activa por el calor (temperatura superior a 41 °C), así como por capsaicina • Esto puede corresponder con el alivio clínico de los síntomas mediante duchas/baños calientes
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> – Presentación: dolor abdominal, náuseas, vómitos <ul style="list-style-type: none"> • Dolor generalizado y difuso por naturaleza – Uso de cannabis: uso intensivo, crónico y diario de cannabinoides <ul style="list-style-type: none"> • Materia vegetal, vaporizadores, ceras, sintéticos • No hay casos reportados con solo comestibles – Varias visitas al servicio de urgencias por dolor abdominal y vómitos con evaluación negativa – Curso de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> • Los episodios suelen durar entre 24 y 48 horas, pero pueden durar entre 7 y 10 días • Los síntomas pueden reaparecer con la reexposición • El alivio se produce con duchas o baños calientes • La condición se resuelve al dejar de consumir cannabis – Detección: los cannabinoides sintéticos no se detectan en la detección de drogas en orina
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> – La cesación del cannabis es el único tratamiento estándar en la literatura actual <ul style="list-style-type: none"> • Evite los opioides (para evitar la adicción a los opioides) • Si hay poca sospecha de etiologías emergentes o SHC conocido/confirmado, evite imágenes avanzadas, radiación y procedimientos invasivos – La terapia de apoyo incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Líquidos intravenosos para la deshidratación • Antieméticos: ondansetrón 4-8 mg IV/P/VO/TDO, prometazina 12.5 mg IV, metoclopramida 10 mg IV • Benzodiazepinas: lorazepam 1 mg IV, diazepam 5-10 mg IV • Difenhidramina 25-50 mg IV • Antipsicóticos: haloperidol 5 mg IV/IM, olanzapina 5 mg IV – Las duchas calientes son beneficiosas, pero advierta a los pacientes sobre las quemaduras por agua caliente – Aplique crema de capsaicina (disponible sin receta) tópicamente en el abdomen o la parte posterior de los brazos tres veces al día <ul style="list-style-type: none"> • Precaución: use guantes, lávese bien las manos después de la aplicación y descontinúe uso si el paciente presenta irritación cutánea significativa o quemaduras químicas • Precaución cerca de la cara, los ojos, los pezones y el perineo; se pueden usar vendajes oclusivos para que cubra y proteja estas áreas (pero no cubra la capsaicina con apósitos ni la use en piel lesionada) • Concentración al 0.075% (puede causar malestar inicial) • Puede utilizarse como tratamiento de primera línea en casos de diagnóstico claro – Brindar educación, tranquilidad y derivación a programas para dejar de fumar – Utilice documentación clara en el registro médico para posibles visitas futuras: <ul style="list-style-type: none"> • Documentar la palabra «cannabis» o «marihuana» en el diagnóstico

SHC: síndrome de hiperemesis cannabinoide; SE: servicio de urgencias; GI: gastrointestinal; IM: intramuscular; IV: intravenoso; TDO: tableta de desintegración oral; SR: sin receta; VO: vía oral; TRPV1: receptor transitorio canal de cationes potencial (vainilloide) 1.

Adaptada de Lapoint, et al., 2018¹⁰.

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales del síndrome de hiperemesis cannabinoide

Diagnósticos diferenciales del síndrome de hiperemesis cannabinoide
Síndrome de vómitos cíclicos
Pancreatitis
Apendicitis
Úlceras gástricas
Dispepsia funcional
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Hidronefrosis aguda
Error congénito del metabolismo (ciclo de la urea)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Colelitiasis
Migraña
Porfiria aguda intermitente
Vértigo
Trastornos psiquiátricos de la alimentación
Embarazo
Gastroenteritis aguda
Tóxicos
Traumatismo craneoencefálico
Infección del sistema nervioso central
Hepatitis

de manera sistemática. Sin embargo, en casos graves de vómito de severo se puede optar por análisis de electrolitos y función renal para prevenir cualquier complicación³. También se sugiere como otra alternativa de diagnóstico seguir el esquema en la Comisión de Supervisión de Medicina de Emergencia de San Diego Agencia de Servicios Humanos y de Salud del Condado de San Diego septiembre de 2017¹⁰ (Tabla 2).

Diagnóstico diferencial

En cuanto a las entidades nosológicas con las que se puede realizar un diagnóstico diferencial, encontramos un amplio rango (Tabla 3), que abarca cualquier patología del tracto gastrointestinal que curse con náuseas y vómitos, patología de la cavidad peritoneal, sistema nervioso central y anomalías en la función endocrina o metabólica^{4,40}.

El diagnóstico diferencial más importante es el SVC, ya que ambos se caracterizan por afectar a la población joven, con frecuentes episodios de náuseas severas, vómitos y dolor abdominal en epigastrio, entre otras características (Fig. 2). El SHC tiene que ser obligatoriamente provocado por el uso diario de cannabis y los episodios se resuelven después del cese de consumo de cannabis. Mientras que el SVC es provocado por estresores ambientales, migraña y comorbilidad psiquiátrica⁹.

Tabla 4. Terapéutica farmacológica disponible para el síndrome hiperemesis cannabinoide

Autor	Fármaco	Indicación y dosis	Respuesta terapéutica
Allen, et al., 2004 ³² ; Price, et al., 2011	Suero NaCl 0.9% EV	Hidratación 1-2 l en bolo y después 150-200 ml/h en 24-48 h	Mejoría clínica
Price, et al., 2011	Morfina	Dolor 4 mg EV a demanda del paciente	Mejoría clínica
Price, et al., 2011	Paracetamol	Cefalea 650 mg VO si dolor	Mejoría clínica
Cox, et al., 2012 ⁶⁸ ; Price, et al., 2011	Lorazepam	Náuseas/vómitos 1 mg IV dosis única o 1 mg IV c/4 h a demanda	Mejoría clínica
Price, et al., 2011	Clorpromazina	Hipo 25 mg IV a demanda	Mejoría clínica
Hickey, et al., 2013 ⁶² ; Jones, et al., 2016 ⁶³	Haloperidol	2.5 y 5 mg IV o VO	Mejoría clínica
Lee, et al., 2019 ⁵⁹	Droperidol	0.625 a 5 mg IV	Mejoría clínica
Hickey, et al., 2013 ⁶²	Ondansetrón	4-8 mg IV o SB	Mejoría clínica
Aziz, et al., 2020 ⁴⁵	Capsaicina tópica	0.025, 0.75 o 0.1%, una a tres aplicaciones tópicas	Mejoría clínica

NaCl: cloruro de sodio; I.V: endovenoso; IV: intravenoso; VO: vía oral; SB: sublingual.

Tratamiento

En los últimos años se han disparado las investigaciones que involucran diferentes abordajes terapéuticos para SHC. Como se puede apreciar en [tabla 2](#) y en la [tabla 4](#), las opciones terapéuticas y dosis varían según la bibliografía revisada, se aconseja apegarse a los fármacos disponibles en los servicios de urgencias correspondientes, utilizando como meta la mejoría de los síntomas para personalizar las dosis.

Baños de agua caliente

En el contexto de la atención en el servicio de urgencias, el tratamiento del episodio agudo de SHC es

sintomático y los baños en agua caliente (en su mayoría baños compulsivos) constituyen una conducta aprendida que alivia los síntomas de náuseas y ansiedad. En diferentes publicaciones se ha propuesto que se acepte esta conducta como parte del tratamiento^{7,35,41,42}. Sin embargo, no existe evidencia actual sobre la eficacia de los baños calientes como tratamiento, pero se sugiere proporcionar a los pacientes acceso a ducharse o bañarse con agua caliente para aliviar los síntomas, si el área de urgencias cuenta con los recursos para brindarlas.

Rehidratación y antieméticos

Se han explorado muchas opciones de tratamiento para la resolución de síntomas y el manejo de enfermedades. En la sala de urgencias inicialmente se administra hidratación intravenosa, reposición de electrolitos y antieméticos para aliviar los síntomas. Esto mejora las deficiencias de volumen y electrolitos que desarrollan los pacientes con SHC por vómitos repetidos. En la etapa aguda, el cuidado es esencialmente de apoyo con rehidratación intravenosa, especialmente en casos de insuficiencia renal aguda e hiponatremia⁴³. Los antieméticos como el ondansetrón y la metoclopramida son algunos de los medicamentos más utilizados en las unidades de urgencias⁴⁴, pero con poca frecuencia son eficaces para aliviar las náuseas y vómitos de los pacientes con SHC^{6,8}. Un estudio sistemático reciente concluyó que estos medicamentos por sí solos son con frecuencia ineficaces, y agentes alternativos como benzodiazepinas, haloperidol y crema de capsaicina tópica tienen mayor eficacia³⁴.

Capsaicina tópica

Han surgido ensayos recientes con el uso de capsaicina u 8-metil-*N*-vanilil-6-nonenamida como tratamiento de primera línea en el manejo de SHC, es un ingrediente activo del chile como una opción viable para tratar el SHC⁴⁵⁻⁴⁷. El mecanismo por el cual actúa podría estar relacionado con el receptor de la capsaicina, el receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1)⁴⁸. El TRPV1 es un receptor nociceptivo que, cuando se activa, induce la entrada de calcio y sodio en la neurona, provocando la despolarización y la liberación local de la sustancia P^{49,50}, produciendo un potente efecto antiemético por el agotamiento de la sustancia P en los circuitos neuronales^{12,51,52}. La activación de TRPV1 se promueve mediante la fosforilación en mediadores celulares como la proteína cinasa

A, la proteína cinasa C y la calcineurina^{28,53}. El RPV1 es un canal catiónico no selectivo activado tanto por la capsaicina como por el calor nocivo mediante un efecto agonista directo en el sitio del receptor. El baño compulsivo de agua caliente puede ser un intento inadvertido de normalizar la actividad disminuida del TRPV1, ya que el receptor se activa a temperaturas superiores a 42 °C^{1,52,54-56}, aunque algunos autores mencionan que la activación inicia a temperaturas superiores a los 41° C¹⁰. Por lo tanto, la activación del TRPV1 por la capsaicina puede resultar posteriormente en el cese de la hiperemesis y en diferentes investigaciones se ha mencionado como una opción más selectiva que otros antieméticos disponibles⁵⁵.

En una serie de casos de 2017 de Burillo-Putze, et al.⁴² informaron una resolución satisfactoria de los síntomas después de que fracasaran otros antieméticos como la metoclopramida y el granisetron. Otro estudio de 2017 de Dzieciek, et al.⁵⁷ informó hallazgos similares, después de que fracasara el uso de varios antieméticos, sus pacientes experimentaron la resolución de los síntomas con el uso de capsaicina tópica.

En un reporte de caso clínico⁴⁵ se utilizó capsaicina tópica al 0.1%, una aplicación tres veces al día, con el cual el paciente tuvo un alivio dramático con una resolución completa de los síntomas después de una dosis de capsaicina^{57,58}. En otros estudios se mencionan concentraciones desde el 0.025 al 0.15%, siendo el 0.075% el más utilizado^{59,60}. Se ha reportado una reducción o desaparición de los síntomas entre 30 y 45 minutos tras su aplicación en el torso, sin efectos secundarios locales ni sistémicos^{42,58,61}. En el más reciente estudio retrospectivo²⁸ se utilizaron múltiples concentraciones de capsaicina (0.025, 0.075 y 0.1%) y la administración se realizó con mayor frecuencia en el abdomen. La aplicación tópica de capsaicina incluía una tira de crema de 1 pulgada (2.54 cm) distribuida alrededor del abdomen por el paciente una vez con una mano enguantada. Se sugiere de una a tres aplicaciones al día, personalizando la frecuencia de la dosis dependiendo de la mejoría del paciente con SHC.

Los efectos adversos de la capsaicina incluyen ardor, escozor e irritación en el sitio de aplicación como resultado de la liberación de la sustancia P en los tejidos periférica^{3,22}. Sean, et al.²⁸, en su revisión sistemática, determinaron que la capsaicina no cuenta con datos de eficacia prospectivos o comparativos que respalden su función como tratamiento farmacológico de primera línea. Sin embargo, tiene propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas que pueden resultar ventajosas

en la SHC y que puede ser beneficiosa para el manejo ambulatorio³⁴.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se han propuesto como tratamiento de primera línea en situaciones agudas, basado en sus efectos antieméticos y, especialmente, ansiolíticos¹⁰. El lorazepam se menciona en la bibliografía existente como la terapia aguda más eficaz en el departamento de emergencia^{40,49}.

Haloperidol

El haloperidol reduce rápidamente el dolor abdominal y las náuseas, reduciendo la necesidad de antieméticos de rescate y permitiendo el alta más temprana del servicio de urgencias^{62,63}. Una sola dosis baja de haloperidol tiene menos probabilidades de causar distonía aguda que las dosis más altas y, por lo tanto, se recomienda. En un reporte de caso de Inayat, et al.⁶⁴, hospitalizado, los síntomas del paciente demostraron ser refractarios a los líquidos, ondansetrón e incluso lorazepam; solo después de recibir haloperidol sus síntomas gastrointestinales disminuyeron^{64,65}.

Los informes de casos adicionales muestran que los pacientes han visto resolución de sus síntomas en solo dos horas de haber recibido haloperidol y son dados de alta dentro de las ocho horas de la dosis inicial⁶⁶. El mecanismo exacto de la eficacia antiemética del haloperidol aún no está claro, pero es probable que esté relacionado con su antagonismo en los receptores de dopamina D2 en el SNC, específicamente la zona de activación de los quimiorreceptores⁶⁷. El mecanismo de acción distintivo del haloperidol puede proporcionar información sobre la fisiopatología subyacente de este efecto adverso común del consumo habitual de cannabis⁶⁶ en futuras investigaciones.

Existen dos casos publicados de resolución de los vómitos, las náuseas y el dolor abdominal tras la administración de haloperidol, tanto por vía endovenosa como oral, a dosis de entre 2.5 y 5 mg^{62,63}, que reduce los síntomas por bloqueo de los receptores postsinápticos de dopamina a nivel cerebral, reduciendo en última instancia la estimulación del vómito a nivel medular⁶³.

Recientemente, en un estudio clínico aleatorizado⁶⁶ se evaluó la eficacia del haloperidol vs. ondansetrón, en él participaron 33 sujetos y se aleatorizó la dosis de haloperidol de 0.05 o 0.1 mg/kg u ondansetrón 8 mg por vía intravenosa triple ciego. El haloperidol en

cualquiera de las dosis fue superior al ondansetrón (diferencia: 2.3 cm; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.6-4.0 cm; $p = 0.01$), con mejoras similares tanto en el dolor como en las náuseas, así como un menor uso de antieméticos de rescate (31 vs. 59%; diferencia: -28%; IC 95%: -61 a 13%) y menor tiempo hasta la salida del servicio de urgencias (3.1 horas; desviación estándar [DE]: 1.7 frente a 5.6 horas, DE: 4.5; diferencia: 2.5 horas; IC 95%: 0.1-5.0 horas; $p = 0.03$).

Droperidol

Un estudio reciente también mostró que el uso de droperidol debe considerarse en el tratamiento del SHC, lo que resulta en un menor uso de antieméticos y reduce la duración de la estadía⁵⁹. En un estudio retrospectivo⁵⁹ la mediana de tiempo para el alta después de la administración final del medicamento en el grupo de tratamiento con droperidol fue de 137 minutos (intervalo intercuartil [IQR]: 65-203) frente a 185 minutos (IQR: 149-403) en el grupo de tratamiento sin droperidol ($p = 1/4 = 0.002$). La dosis más frecuente de droperidol utilizado fue 0.625 mg IV. La mediana de la dosis total de droperidol recibida por presentación fue de 2.19 mg (IQR: 1.25-4.69) IV⁵⁹.

Abstinencia de consumo

Actualmente, el principal objetivo del tratamiento de los pacientes con un abuso crónico de marihuana es el cese total del consumo del cannabis³. En pacientes con SHC, la cura se puede lograr mediante el cese del consumo del cannabis^{10,27,29}. Volver al abuso de cannabis conduce inevitablemente a una recaída^{24,29,32}. En una revisión sistemática se identificó que el único tratamiento definitivo identificado para el SHC fue la abstinencia (evidencia de calidad GRADE baja)⁴³. En un estudio retrospectivo 64 pacientes con abandono documentado del cannabis, 62 (96.8%) tuvieron una resolución completa de los síntomas⁶⁸. La resolución completa y persistente (al menos 12 meses) de todos los síntomas después de dejar de consumir cannabis es la mejor evidencia clínica existente⁶⁹. El tratamiento definitivo y a largo plazo consiste en la abstinencia^{1,2,4}.

Seguimiento

Los síntomas de SHC generalmente se resuelven espontáneamente en los días después del cese de la sustancia y estos reaparecen cuando se reanuda el consumo^{7,70}. Parece fundamental educar al paciente

sobre este riesgo y para tranquilizarlo sobre la completa desaparición de los síntomas después de suspender el cannabis^{10,38}. Varios estudios han demostrado el beneficio de las terapias cognitivo-conductuales y la entrevista motivacional para ayudar al paciente con el proceso de abstinencia de cannabis (Galli, et al., 2011). Sin embargo, no existen datos fiables de seguimiento a largo plazo (seguimiento mínimo tiempo: 12 meses) de pacientes que padecen SHC^{20,29,71}. La atención psicosocial es un beneficio adicional que debe brindarse a los pacientes. García, et al.⁶ recomiendan tres metas en el seguimiento del paciente con SHC: a) adherencia a un fármaco tratamiento compuesto por antieméticos e inhibidores de la bomba de hidrógeno; b) iniciar el tratamiento y la rehabilitación por consumo de sustancias (terapia cognitivo-conductual), y c) mantener la abstinencia total del cannabis para prevenir la recurrencia del SHC agudo.

Consideraciones especiales

No se recomienda la crema de capsaicina en mujeres embarazadas; se podría discutir su utilidad en dosis bajas, ya que así no atraviesa la barrera placentaria^{57,72}. De manera similar, el ondansetrón^{66,73} parece tener cierta eficacia, aunque no se recomienda en el primer trimestre. La metoclopramida se puede utilizar durante todo el embarazo⁷².

Pronóstico

En el reporte de un caso clínico⁷⁴ se presenta evidencia de un episodio de neumomediastino (NMD) secundario al SHC, destacando la necesidad de descartar el SHC como causa de NMD en sujetos jóvenes y, de la misma manera, de considerar la presencia de NMD en la exploración clínica de pacientes jóvenes con SHC o en pacientes con patologías en cuya etiología pueda influir el aumento de presión intratorácica.

Conclusión

El aumento del consumo mundial de cannabis requiere que el personal de salud prehospitalario y de urgencias actualicen sus conocimientos sobre los efectos tóxicos que produce el cannabis en el organismo para elaborar estrategias eficaces de prevención y tratamiento en los tres niveles del sistema de salud, contemplando la legalización del cannabis para uso medicinal y recreativo en México⁶. En el momento de

escribir este artículo, no ha habido casos reportados asociados con la marihuana comestible⁷⁰.

Es importante visualizar que el tratamiento a corto plazo es la mejoría de la sintomatología del cuadro clínico de SHC, y que se debe emplear los recursos disponibles. Sin embargo, es importante incentivar el abasto e investigaciones de los protocolos mencionados en este estudio para contribuir de forma eficaz en el manejo de este padecimiento. Es necesario hacer hincapié en el tratamiento a largo plazo, centrado en la educación del paciente sobre el consumo del cannabis e inmediata canalización con un grupo interdisciplinario que se concentre en el abandono del consumo del cannabis.

La legalización de la marihuana es una política pública con un impacto importante en la sociedad. El SHC es un efecto adverso del consumo crónico de marihuana, sin embargo, no existe evidencia de que se presente en toda la población consumidora. Los pacientes con SHC no deben de ser estigmatizados por su consumo, es necesario concentrarse en el tratamiento de los síntomas y abordar de forma interdisciplinaria el cese del consumo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Rich K. An overview of cannabinoid hyperemesis syndrome. J Vasc Nurs. 2020;38(1):32-4.

2. Bruguera P, López-Pelayo H, Miquel L, Balcells-Oliveró M. Elevada prevalencia del síndrome de hiperemesis cannábica en pacientes consumidores de cannabis. *Emergencias*. 2016;28:249-51.
3. Chocron Y, Zuber J-P, Vaucher J. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *BMJ*. 2019;366(July):14336.
4. Mora GP. Consumo de cannabis y el "síndrome de hiperemesis cannabinoidea": *Rev Española Drog*. 2016;41(4):62-75.
5. Allen JH. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*. 2004;53(11):1566-70.
6. Ruiz LFGF, Marín-Navarrete R, Ayala ES, de la Fuente-Martín A. Cannabinoid hyperemesis syndrome: A case report in Mexico. *Salud Ment*. 2017;40(3):129-35.
7. Fleming JE, Lockwood S. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Fed Pract*. 2017;34(10):33-6.
8. Zhu JW, Gonsalves CL, Issenman RM, Kam AJ. Diagnosis and acute management of adolescent cannabinoid hyperemesis syndrome: A systematic review. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med*. 2021;68(2):246-54.
9. 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 Off Publ Am Fed Clin Res*. 2020;68(8):1309-16.
10. Lapoint J, Meyer S, Yu C, Koenig K, Lev R, Thihaliolipavan S, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Public health implications and a novel model treatment guideline. *West J Emerg Med*. 2018;19(2):380-6.
11. Nogueira JM, Fonseca I, Duarte M. Cannabinoid hyperemesis syndrome: A case report of an underdiagnosed condition. *GE Port J Gastroenterol [Internet]*. 2021. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/512088>
12. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Diagnosis, pathophysiology, and treatment-A systematic review. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol*. 2017;13(1):71-87.
13. Iacopetti CL, Packer CD. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case report and review of pathophysiology. *Clin Med Res*. 2014;12(1-2):65-7.
14. Figueroa-Rivera IM, Estremera-Marcial R, Sierra-Mercado M, Gutiérrez-Núñez J, Toro DH. Cannabinoid hyperemesis syndrome: A paradoxical cannabis effect. *Case Rep Gastrointest Med*. 2015;2015:405238.
15. Cheung E, Ng C, Foote J. A hot mess: a case of hyperemesis. *Can Fam Physician*. 2014;60(7):633-7.
16. Patterson DA, Smith E, Monahan M, Medvecz A, Hagerty B, Krijger L, et al. Cannabinoid hyperemesis and compulsive bathing: A case series and paradoxical pathophysiological explanation. *J Am Board Fam Med*. 2010;23(6):790-3.
17. Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, Mechoulam R. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;171(2):156-61.
18. DeVullo MV, Parker LA. Cannabinoid hyperemesis syndrome: A review of potential mechanisms. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(2):132-44.
19. Rock EM, Goodwin JM, Limebeer CL, Breuer A, Pertwee RG, Mechoulam R, et al. Interaction between non-psychotropic cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;215(3):505-12.
20. Cheung E, Ng C, Foote J. A hot mess: a case of hyperemesis. *Can Fam Physician*. 2014;60(7):633-7.
21. Subritzky T, Pettigrew S, Lenton S. Into the void: Regulating pesticide use in Colorado's commercial cannabis markets. *Int J Drug Policy*. 2017;42:86-96.
22. Monte AA, Shelton SK, Mills E, Saben J, Hopkinson A, Sonn B, et al. Acute illness associated with cannabis use, by route of exposure: An observational study. *Ann Intern Med*. 2019;170(8):531-7.
23. Abalo R, Vera G, López-Pérez AE, Martínez-Villalunga M, Martín-Fontelles MI. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: focus on motility. *Pharmacology*. 2012;90(1-2):1-10.
24. Darmani NA. Cannabinoid-induced hyperemesis: A conundrum-from clinical recognition to basic science mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2163-77.
25. Carvalho AF, van Bockstaele EJ. Cannabinoid modulation of noradrenergic circuits: implications for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;38(1):59-67.
26. Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:79-94.
27. Chu F, Cascella M. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31751105>.
28. McConachie SM, Caputo RA, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Efficacy of capsaicin for the treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome: A systematic review. *Ann Pharmacother*. 2019;53(11):1145-52.
29. Sun S, Zimmermann AE. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Hosp Pharm*. 2013;48(8):650-5.
30. Soriano-Co M, Batke M, Cappell MS. The cannabis hyperemesis syndrome characterized by persistent nausea and vomiting, abdominal pain, and compulsive bathing associated with chronic marijuana use: a report of eight cases in the United States. *Dig Dis Sci*. 2010;55(11):3113-9.
31. Hernandez JM, Paty J, Price IM. Cannabinoid hyperemesis syndrome presentation to the emergency department: A two-year multicentre retrospective chart review in a major urban area. *CJEM*. 2018;20(4):550-5.
32. Allen JH. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*. 2004;53(11):1566-70.
33. Scannell M. The emergence of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Nurs Made Incred Easy*. 2020;18(5):44-9.
34. Wagner S, Hoppe J, Zuckerman M, Schwarz K, McLaughlin J. Efficacy and safety of topical capsaicin for cannabinoid hyperemesis syndrome in the emergency department. *Clin Toxicol*. 2020;58(6):471-5.
35. Weiss J, Torrents R, Verhamme B, Roch A, Lazerges P, Jegou M, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome in two French emergency departments: a prospective cohort. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(1):186-91.
36. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):114-9.
37. Pingle SC, Matta JA, Ahern GP. Capsaicin receptor: TRPV1 a promiscuous TRP channel. *Handb Exp Pharmacol*. 2007;(179):155-71.
38. Galli JA, Sawaya RA, Friedenberg FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4(4):241-9.
39. Nourbakhsh M, Miller A, Gofton J, Jones G, Adeagbo B. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Reports of fatal cases. *J Forensic Sci*. 2019;64(1):270-4.
40. Namin F, Patel J, Lin Z, Sarosiek I, Foran P, Esmaeili P, et al. Clinical, psychiatric and manometric profile of cyclic vomiting syndrome in adults and response to tricyclic therapy. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2007;19(3):196-202.
41. Price SL, Fisher C, Kumar R, Hilgerson A. Cannabinoid hyperemesis syndrome as the underlying cause of intractable nausea and vomiting. *J Am Osteopath Assoc*. 2011 Mar;111(3):166-9. doi: 10.7556/jaoa.2011.111.3.166.
42. Burillo-Putze G, Llorens P. Perspectivas en el tratamiento del síndrome de hiperemesis por cannabis. *Adicciones*. 2017;29(2):134.
43. Knowlton MC. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Nursing (Lond)*. 2019;49(10):42-5.
44. Hendren G, Aponte-Feliciano A, Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(11):1753-67.
45. Aziz A, Waheed T, Oladunjoye O, Oladunjoye A, Hanif M, Latif F. Topical capsaicin for treating cannabinoid hyperemesis syndrome. *Case Rep Gastrointest Med*. 2020;2020:1-4.
46. Biary R, Oh A, Lapoint J, Nelson L, Hoffman R, Howland MA. Topical capsaicin cream used as a therapy for cannabinoid hyperemesis syndrome. *Clin Toxicol*. 2014;52:787.
47. Stumpf JL, Williams LD. Management of cannabinoid hyperemesis syndrome: Focus on capsaicin. *J Pharm Pract*. 2020;0897190020934289. doi: 10.1177/0897190020934289. Online ahead of print.
48. Carnevale V, Rohacs T. TRPV1: A target for rational drug design. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016;9(3):52.
49. Richards JR, Gordon BK, Danielson AR, Moulin AK. Pharmacologic treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome: A systematic review. *Pharmacotherapy*. 2017;37(6):725-34.
50. Graham J, Barberio M, Wang GS. Capsaicin cream for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome in adolescents: A case series. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20163795.
51. Rudd JA, Nalivaiko E, Matsuki N, Wan C, Andrews PL. The involvement of TRPV1 in emesis and anti-emesis. *Temperature (Austin)*. 2015;2(2):258-76.
52. Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol*. 2012;166(2):510-21.
53. Mahmud A, Santha P, Paule CC, Nagy I. Cannabinoid 1 receptor activation inhibits transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-mediated cationic influx into rat cultured primary sensory neurons. *Neuroscience*. 2009;162(4):1202-11.
54. Richards JR, Lapoint JM, Burillo-Putze G. Cannabinoid hyperemesis syndrome: potential mechanisms for the benefit of capsaicin and hot water hydrotherapy in treatment. *Clin Toxicol*. 2018;56(1):15-24.
55. Moon AM, Buckley SA, Mark NM. Successful treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome with topical capsaicin. *ACG case reports J*. 2018 Jan 3;5:e3-e3.
56. Rudd JA, Nalivaiko E, Matsuki N, Wan C, Andrews PL. The involvement of TRPV1 in emesis and anti-emesis. *Temperature (Austin)*. 2015;2(2):258-76.
57. Dzieciek L, Hafez Z, Conicella A, Blohm E, O'Connor MJ, Schwarz ES, et al. Resolution of cannabis hyperemesis syndrome with topical capsaicin in the emergency department: a case series. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(8):908-13.
58. Román F, Llorens P, Burillo-Putze G. Topical capsaicin cream in the treatment for cannabinoid hyperemesis syndrome. *Med Clin (English Ed)*. 2016;147(11):517-8.

59. Lee C, Greene SL, Wong A. The utility of droperidol in the treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Clin Toxicol.* 2019;57(9):773-7.
60. Waterson Duncan R, Maguire M. Capsaicin topical in emergency department treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med.* 2017;35(12):1977-8.
61. Lapoint J. Case series of patients treated for cannabinoid hyperemesis syndrome with capsaicin cream. *Clin Toxicol.* 2014;52:707.
62. Hickey JL, Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med.* 2013;31(6):1003.e5-1003.e6.
63. Jones JL, Abernathy KE. Successful treatment of suspected cannabinoid hyperemesis syndrome using haloperidol in the outpatient setting. *Case Rep Psychiatry.* 2016;2016:3614053.
64. Inayat F, Virk HUH, Ullah W, Hussain Q. Is haloperidol the wonder drug for cannabinoid hyperemesis syndrome? *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218239.
65. Richards JR. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Pathophysiology and treatment in the emergency department. *J Emerg Med.* 2018;54(3):354-63.
66. Ruberto AJ, Sivilotti MLA, Forrester S, Hall AK, Crawford FM, Day AG. Intravenous Haloperidol Versus Ondansetron for Cannabis Hyperemesis Syndrome (HaVOC): A randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2021;77(6):613-9.
67. Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol, a novel treatment for cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Ther.* 2017;24(1):e64-7.
68. Cox B, Chhabra A, Adler M, Simmons J, Randlett D. Cannabinoid hyperemesis syndrome: case report of a paradoxical reaction with heavy marijuana use. *Case Rep Med.* 2012;2012:757696.
69. Blumentrath CG, Dohrmann B, Ewald N. Cannabinoid hyperemesis and the cyclic vomiting syndrome in adults: recognition, diagnosis, acute and long-term treatment. *Ger Med Sci.* 2017;15:Doc06.
70. Deceuninck E, Jacques D. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a review of the literature. *Psychiatr Danub.* 2019;31(Suppl 3):390-4.
71. Albert K, Sivilotti MLA, Gareri J, Day A, Ruberto AJ, Hookey LC. Hair cannabinoid concentrations in emergency patients with cannabis hyperemesis syndrome. *Can J Emerg Med.* 2019;21(4):477-81.
72. Flament J, Scius N, Thonon H. Cannabinoid hyperemesis syndrome in the pregnant patient: clinical case and literature review. *Int J Emerg Med.* 2020;13(1):52.
73. Elkin K, Tai P, Winkel J, Kulkarni M, Sadler D, Truong N, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: 3-year practice patterns. *Ann Emerg Med.* 2019;74(4):S133.
74. Hernández Ramos I, Parra Esquivel P, López-Hernández, Burillo-Putze G. Spontaneous pneumomediastinum secondary to cannabinoid hyperemesis syndrome. *An Sist Sanit Navar.* 2019;42(2):227-30.