Síndrome de hiperémesis cannabinoide (SHC)

Nikole Velilla Mendoza y Valle Molina Samper. **Urgencias Generales del CHN**

Introducción

La hiperémesis cannabinoide es una entidad clínica descrita por primera vez en 2004 que se caracteriza por la presentación de episodios recurrentes de náuseas y vómitos, relacionados con el consumo de cannabis. Es un efecto paradójico del cannabis, que se presenta en consumidores crónicos susceptibles tras años de exposición, con relación directa entre el consumo y su presentación, que desaparece al cesar el consumo.
El cannabis es una planta conocida en botánica como *Cannabis sativa* con la que se elaboran las sustancias psicoactivas más conocidas y utilizadas entre las drogas ilegales: hachís (que se elabora a partir de la resina almacenada en las flores de la planta hembra, prensada hasta formar una pasta compacta de color marrón) y marihuana (elaborada a partir de la trituración de flores, hojas y tallos secos).
En el mundo se estima que un 3.8% de población global es consumidora. En Europa el consumo entre personas de 15-64 años se ha mantenido estable en un porcentaje del 6.6% de la población. Los países europeos con mayor número de consumidores son Alemania, Inglaterra y España. Se ha objetivado un incremento del consumo en otros países europeos y en Estados Unidos [1].
La sustancia psicoactiva ilegal mas prevalente en España es el cannabis. Desde 2003 su prevalencia se ha situado en una franja próxima al 30% registrándose en 2015 un 31.5% superando en 1.1 puntos su consumo en 2013 [2]

Cannabionides y sistema endocannabinoide [3] [4] [5]

Los efectos del cannabis en el organismo son mediados por la unión de cannabinoides a receptores endocannabinoides (CB1 y CB2) ampliamente distribuidos en el organismo.
La marihuana es la única especie del reino vegetal que produce cannabinoides, fitocannabinoides, una familia de moléculas bioactivas de las que hoy se conocen más de 100 representantes. El más importante por su alta concentración y elevada potencia psicoactiva es el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9THC). Otros cannabinoides como el delta8- tetrahidrocannabinol, cannabidiol, cannabigenol, cannabinol pueden aparecer en niveles significativos en la planta, pero poseen menor potencia psicoactiva.
Desde 1990 se conocen los efectos que produce el THC en el organismo debido a su similitud con una familia de moléculas producida por varios animales, incluido el hombre. Estas sustancias, derivadas de ácido araquidónico, son los cannabinoides endógenos o endocannabinoides de los que existen 3 familias: anandamida, 2-araquinodil-glicerol y éter de 2-araquinodil-gliceril.
Además se han obtenido en el laboratorio derivados sintéticos tanto de los fitoendocannabinoides como de los endocannabinoides que muestran una especificidad y potencia de acción mayor, como el WIN 55,212-2 y el HU-210 empleados como herramientas farmacológicas en la investigación sobre los cannabinoides.
Los tres tipos de cannabinoides actúan sobre las mismas dianas moleculares, los receptores cannabinoides o CB que se encuentran en la membrana plasmática celular. Existen hoy en día 2 tipos bien caracterizados, el CB1 y CB2, aunque parecen existir otros como GPR55 o TRPV1, que median algunas acciones de los endocannabinoides.

La mayoría de los efectos cannabinoides están mediados por el receptor CB1. Es abundante en áreas del sistema nervioso central implicadas en el control de la actividad motora (ganglios basales, cerebelo), memoria y aprendizaje (corteza, hipocampo), emociones (amígdala),

percepción sensorial (tálamo) y diversas funciones autónomas y endocrinas (hipotálamo, médula). También se encuentra en terminales nerviosas periféricas de la piel, tracto digestivo, circulatorio y respiratorio, en endotelio vascular, hueso, testículos, útero, ojo y tejido adiposo.
El receptor CB2 se encuentra fundamentalmente en el sistema inmune (células inmunes como linfocitos y macrófagos y tejidos como bazo, apéndice y ganglios). La presencia de receptores CB-2 también se ha demostrado en el sistema nervioso central (CNS), en los astrocitos, en las células microgliales y en las neuronas del tallo cerebral. Evidencias recientes sugieren que el receptor CB-2 media en los comportamientos emocionales, tales como la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, la memoria y la nocicepción.

El sistema endocannabinoide ejerce, principalmente una función neuromoduladora. En el sistema nervioso se comporta mayoritariamente como inhibidor de la propagación del impulso nervioso, la transmisión sináptica y la liberación de neurotransmisores. Además en los astrocitos podrían controlar el aporte de nutrientes a las neuronas y producen vasodilatación al actuar en el endotelio vascular. Los receptores CB2 en la microglía median en la inactivación de dichas células y producen un descenso en la liberación de moléculas proinflamatorias.
Las funciones fisiológicas precisas del sistema cannabinoide no son del todo conocidas pero varios estudios sugieren que participaría en la regulación de varias funciones del sistema nervioso central y periférico (coordinación y control del movimiento, aprendizaje, memoria y creatividad, respuesta al estrés y el dolor, regulación del sueño, de la temperatura corporal, del apetito y mecanismos que determinan el reflejo de succión y crecimiento de los recién nacidos), el sistema inmunológico (efecto inmunomodulador de incremento de algunas respuestas humorales y celulares), el aparato cardiovascular (regulación de la presión arterial) y la reproducción (fertilidad durante la preimplantación). Se está investigando su papel en la neuroprotección (traumatismos o lesiones vasculares cerebrales), la proliferación celular, en la circulación (regulación de la presión arterial en situaciones patológicas y acontecimientos cardiovasculares), en el aparato digestivo, en la formación del hueso y en el ejercicio.

Farmacocinética del Δ 9-THC [6] [7]

La cantidad de Δ^9-tetrahidrocannabinol absorbida depende de la vía de administración. Por inhalación de humo y por vía endovenosa, la absorción es rápida y los efectos son inmediatos. Por vía oral, la biodisponibilidad del Δ^9-tetrahidrocannabinol es de un 25-30%, los efectos se inician entre ½ y 2 h después de su ingestión y duran de 2 a 6 h.
El Δ 9-THC se distribuye rápidamente a los tejidos más irrigados (cerebro, pulmones, corazón, tejido adiposo marrón, tiroides, pituitaria, bazo, hígado, placenta, glándulas mamarias); se acumula en el tejido adiposo de donde es liberado lentamente a la sangre, sobretodo en situaciones de estrés y ayuno, de forma que su eliminación completa puede requerir hasta 30 días. Todos los cannabinoides son sustrato del citocromo P450 así como de oxidasas que disminuyen su liposolubilidad. Se han identificado veinte metabolitos del Δ 9-THC; los 2 más importantes son el 11-OH-Δ^9-THC, con similar actividad psicoactiva que el THC y el THC-COOH, que no psicotrópico y tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas.
La eliminación se produce principalmente mediante sus metabolitos por la orina (12%) y las heces (68%), aunque también lo hace por el pelo, el sudor y la saliva.

Efectos farmacológicos del cannabis y del THC. [5]

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Neuropsiquiátricos: Euforia, disforia, aumento de la creatividad, relajación, ansiedad, despersonalización, aumento de la percepción sensorial, alucinaciones, alteración de la percepción del tiempo, psicosis, fragmentación del pensamiento.

Memoria: Afectación de la memoria a corto plazo. Actividad motora: menor rendimiento en trabajos motores que requieren atención. Temperatura corporal: descenso. Apetito: aumento. Otros: efecto antiemético, analgésico, anticonvulsivante, neuroprotector y participación en mecanismos de recompensa
SISTEMA CARDIOVASCULAR: Taquicardia, aumento del caudal cardíaco y de la demanda de oxígeno, vasodilatación, hipotensión ortostática, inhibición de la agregación plaquetaria

OJO: Inyección conjuntival, disminución de la presión intraocular
SISTEMA RESPIRATORIO: broncodilatación

APARATO GASTROINTESTINAL: Sequedad de boca, disminución de la motilidad intestinal, del vaciamiento gástrico y de la secreción ácida

SISTEMA ENDOCRINO: Disminución de las concentraciones plasmáticas de LH, FSH, TST, PL, GH, reducción del número y la motilidad de los espermatozoides

SISTEMA INMUNITARIO: Efecto inmunomodulador y antiinflamatorio

MATERIAL GENÉTICO: Actividad antineoplásica. Inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas

Patogenia

Se han presentado diversas teorías que intentan explicar los síntomas. Sin embargo los mecanismos por los que el cannabis causa o controla las náuseas y las consecuencias adversas de la toxicidad del cannabis a largo plazo siguen siendo desconocidos.
La propiedad antiemética del Δ 9-THC está mediadas mediante la activación del receptor CB1 en el hipotálamo y la capacidad de producir nauseas y vómitos se debe a la activación de receptores CB1 entéricos. Parece ser que la acumulación de THC en el tejido graso produce al liberarse, más sobre estimulación de los rectores entéricos que los hipotalámicos. Los 2 otros componentes del cannabis, el cannabidiol (CBD) y el cannabigerol (CBG), también afectan a las propiedades antieméticas del THC. En modelos animales, dosis bajas de CBD aumenta el poder antiemético del THC, mientras que altas dosis, producen vómitos. El CBG actúa como antagonista de los receptores CB1 e inhiben las propiedades antieméticas del THC.
La fisiología del efecto beneficioso de los baños con agua caliente, se debe a que el THC al estimular receptores CB1 en el hipotálamo, produce hipotermia. Los baños producen inhibición de dicha estimulación hipotalámica e inducen vasodilatación esplácnica, que produce una redistribución sanguínea desde el intestino a la piel.

En la literatura aparecen varias hipótesis para explicar el SHC [8] [9]:
-. El delta9-THC en bajas dosis actúa sobre el receptor CB1 como agonista parcial, produciendo efecto antiemético, aunque a dosis altas puede producir hiperémesis (Darmani, 2002; Woods, Wright, Gee & Scobey, 2016).
-. En individuos genéticamente susceptibles altas dosis de cannabinoides producen alteraciones en la enzima hepática citocromo P450 que metaboliza el THC y aumenta su concentración en el organismo (Woods, Wright, Gee & Scobey, 2016).
-. La elevada liposolubilidad del THC hace que se acumule en el tejido adiposo, aumentando su concentración sanguínea al liberarse del mismo (Allen et al., 2004).

-. Las nauseas y los vómitos están influenciados por el balance entre sistema nervioso central y entérico. Los efectos proeméticos producidos en intestino por el cannabis anulan los efectos antieméticos mediados por el SNC (Soriano et als, 2010; Schmid et als, 2011).
-. Los efectos a largo plazo del consumo de cannabis en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal puede tener papel importante en el desarrollos del SHC (Simonetto et als, 2012).
-. La alteración en la termorregulación provocada por el cannabis podría explicar la mejoría de la clínica con baños calientes compulsivos (Chang et als, 2009; Simonetto et als, 2012).

Clínica y Criterios diagnósticos [7] [10] [11] [12] [13]

Clásicamente los pacientes que presentan este síndrome han estado consumiendo durante varios años; en un estudio se mostró la duración del consumo durante 16 ± 3.4 años mientras que la duración minima fue de 18 meses. El consumo diario de marihuana es característico.

La presentación clínica se divide 3 fases:

- Fase prodrómica: se caracteriza por nauseas matutinas y leve dolor abdominal. Los pacientes suelen mantener la ingesta y continúan con el consumo de cannabis, incluso los aumentan por lo efectos beneficiosos en disminuir las nauseas. Esta fase puede durar meses o años.
- Fase de hiperémesis: suele durar unas 48h. Se caracteriza por la presencia de nauseas y vómitos continuos, hasta 5 episodios de vómitos a la hora, en ocasiones acompañado de dolor abdominal leve o moderado. En un estudio aproximadamente el 70% de los pacientes refirieron pérdida de hasta 5 Kg de peso. Pueden conducir a un estado de deshidratación. En esta fase los pacientes suelen acudir a urgencias para aliviar la clínica, donde se les suele realizar varias pruebas complementarias, que en la mayoría de los casos son normales. Suelen estar deshidratados y frecuentemente estables hemodinámicamente.
  Estos síntomas mejoran con baños de agua caliente hasta en un 90% de los pacientes; el alivio observado es proporcional a la temperatura del agua. Este comportamiento suele ser aprendido y se repite como único modo de aliviar la clínica, por lo que rápidamente se convierte en un comportamiento compulsivo.
- Fase de recuperación: comienza cuando el paciente deja de consumir. La mejoría progresiva de los síntomas pueden durar días, semanas o meses, con recuperación de la ingesta y ganancia de peso; la frecuencia de los baños disminuye.

También existen formas no clásicas de este síndrome.

Como complicaciones se pueden observar insuficiencia renal aguda con alteraciones hidroelectrolíticas, pérdida de peso, esofagitis y por los baños calientes, eritma ab igne (por calor).

Tras la primera descripción de este síndrome, varios especialistas han intentado desarrollar criterios clínicos para facilitar su diagnostico. Los criterios diagnósticos en la actualidad son los propuestos por Simonetto et al. basados en una serie de 98 pacientes, la mayor publicada hasta ahora :

Imprescindible	Consumo de cannabis de largo plazo
Características principales	Naúseas y vómitos cíclicos y severos
	Resolución de la clínica al cesar el consumo de cannabis
	Alivio de los síntomas con duchas o baños de agua caliente
	Dolor abdominal, epigástrico o periumbilical
	Consumo semanal de cannabis
Características que apoyan el diagnóstico	Menores de 50 años
	Pérdida de peso mayor de 5 kg
	Predominio matutino de los síntomas
	Hábito intestinal normal
	Estudio de laboratorio, radiológico y endoscópico dentro la normalidad

Diagnostico diferencial

El diagnostico diferencias de las nauseas y los vómitos es muy extenso incluyendo patología del tracto gastrointestinal, de la cavidad peritoneal, del sistema nervioso central, alteraciones endocrino-metabólicas y la ingesta de drogas y medicamentos.

El estudio inicial de estos pacientes incluye una historia clínica y exploración física completas y la realización de analíticas de sangre y orina (hemograma, perfil hepático amilasa, iones, glucosa, urea, creatinina, test de embarazo, sedimento), determinación de tóxicos en orina y estudios radiológicos (radiografías, ecografías, TAC).

En algunos pacientes, de manera individual, se realizan otros estudios, como gastroscopia por la presencia de hematemesis, TAC craneal en presencia de alteraciones neurológicas, incluso laparotomías.

En la práctica clínica el SHC se suele confundir con el síndrome de vómitos cíclicos (SVC) [14], caracterizado también por episodios recurrentes de nauseas y vómitos de 3-4 días de duración con periodo libre de síntomas entre los episodios, sin causa orgánica aparente que explique la clínica y sin respuesta a medicación convencional con antieméticos y analgésicos.

El SVC se asocia a pacientes con antecedentes psiquiátricos y antecedentes personales o familiares de migraña. La clínica no mejora con baños calientes y el vaciado gástrico es rápido (en el SHC está retardado). El consumo crónico de cannabis no es suficiente criterio para distinguir ambos síndromes.

Tratamiento [9] [14]

Se divide en el tratamiento de la fase de hiperémesis y en la prevención de la recidiva.

Los pacientes en la fase de hiperémesis suelen requerir hospitalización. No suelen responder adecuadamente a la medicación antiemética y analgésica convencional (metoclopramida, metamizol, dexametasona, AINES...); los paciente con SVC sí suelen responder a esta medicación convencional.

Se recomienda la administración de fluidoterapia intensiva con suero fisiológico al 0.9%(1-2 litros en bolo y posteriormente 150-200 ml/h durante 24-48h) y de inhibidores de la bomba de protones hasta que cesen los vómitos.

Los síntomas del SHC suelen mejorar con la administración endovenosa de lorazepam, alprazolam, clorpromazina y haloperidol [15].
Los opiáceos como la morfina suele mejorar el dolor abdominal.

Tabla 4. *Resumen de los tratamientos utilizados en el Sindrome de Hiperemesis Cannabinoide* [16]

Autor	Fármaco	Indicación y dosis	Respuesta terapéutica
Allen et al. 2004; Price et al. 2011.	Suero NaCl 0,9% E.V.	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 E.V. a demanda del paciente	Mejoría clínica
Price et al. 2011	Paracetamol	Cefalea 650 mg V.O. si dolor	Mejoría clínica
Cox et al. 2012; Price et al. 2011.	Lorazepam	Náusea/vómito 1mg E.V x 1 OR 1 mg E.V. c/4 h a demanda	Mejoría clínica
Price et al. 2011	Clorpromazina	Hipo 25 mg E.V. a demanda	Mejoría clínica
Hickey et al. 2013.	Haloperidol	5 mg E.V. no se describe frecuencia	Mejoría clínica
Hickey et al. 2013.	Ondansetron	4 mg E.V. no se describe frecuencia	Mejoría clínica

Los pacientes deberían tener acceso a la realización de duchas calientes.
Recientemente se ha objetivado mejoría de la clínica con la administración de capsaicina tópica

El haloperidol produce bloqueo de receptores dopaminérgicos postsinápticos en el cerebro, reduciendo las nauseas y los vómitos; además estudios farmacológicos han demostrado que indirectamente puede actuar sobre los receptores CB1 para aliviar dichos síntomas [17].
Los síntomas mejoran aproximadamente a 1-2h de la administración de 2.5-5 mg iv.
Hay que tener en cuanta que incluso una dosis de haloperidol puede producir efectos secundarios graves como distonías prolongación del segmento QT y síndrome neuroléptico maligno.

La capsaicina tópica (0.075%) [18] [19] [20] actúa a través del receptor TRPV1 que se expresa en el sistema digestivo y en el área postrema del SNC. Tiene un papel en la trasmisión del dolor y su activación tiene un potente efecto antiemético. Además interactúa con el sistema endocannabinoide. También se activa este receptor con calor (temperatura mayor de 42ºC), que explicaría también la mejoría sintomática con los baños calientes. El consumo crónico de cannabis produce una alteración de la señal de este receptor.
En los pocos casos publicados con la utilización de la capsaicina en la zona abdominal la clínica mejoró de forma evidente en un plazo de 30-45 minutos. En la mayoría de los casos descritos se aplicaba cada 4 horas. No se objetivaron efectos secundarios locales ni sistémicos.

El tratamiento más importante en los consumidores crónicos de cannabis, es el cese del mismo. En ocasiones los pacientes precisan ayuda psiquiátrica para la deshabituación. El haloperidol es efectivo en aquellos pacientes que no quieren cesar su consumo.

BIBLIOGRAFIA

[1] *World Drug Report 2017.*
[2] *Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA), Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2015-2016.*
[3] *El sistema endocanabinoide.* https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide.

[4] *Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXV: Avances en Neurociencia: Neurotransmisores y Patologías Nerviosa. Madrid 2009. Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. Manuel Guzmán e Ismael Galve-Roperh.*
[5] *Uso terapéutico del cannabis: Farmacología básica. Fundació Institut Catalá de Farmacologia.*
[6] *Guía básica sobre cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC). 2013.*
[7] *Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. Jonathan A. Galli, MD. Ronald Andari Sawaya, MD, and Frank K. Friedenberg, MD. Department of Gastroenterlogy, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA. Curr Drug Abuse Rev. 2011 December: 4(4): 241-249.*
[8] *Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case report in Mexico. Luis Fernando García-Frade Ruiz, Rodrigo Marin-Navarrete, Emmanual Solís Alaya, Ana de la Fuente Martín. Salud mental, Vol 40, Nº. 3, mayo-junio 2017.*
[9] *Cannabinoid hyperemesis Syndrome. Shusen Sun, PharmD, BCPS, and Anthony E. Zimmermann, PharmD. Hosp Pharm 2013; 48(8):650-655.*
[10] *Lesson of the month 1: A rare case of cannabis hyperemesis syndrome relieved by hot water bathing. Ben Warner, Stuart Cairns and Andy Stone. Clinical Medicine 2014 vol 14, Nº 1:86-7*
[11] *Una entidad poco conocida: hiperémesis por consumo de cannabis. A. Selfa-Muñoz, SF. Calzado-Baeza, A. Palomeque-Jiménez. Revista Andaluza de Patología Digestiva online. 20 Agosto 2015.*
[12] *Síndrome de hiperémesis cannabnoide: una entidad clínica que afecta a consumidores de cannabis. Carla Contreras. Informaciones Psiquiátricas. 2016-nº 226.*
[13] *Syndrome d'hyperémèse cannabique: revue de la littérature. N. Desjardins, C. Stheneur. Archives de Pédiatrie 2016;23:619-623.*
[14] *Cannabinoid hyperemesis and the cyclic vomiting syndrome in adults: recognition, dagnosis, acute and long-term treatment. Christian G. Blumentrath, Boris Dohrmann, Nils Ewald. GMS German Medical Science 2017, vol 15, ISSN 1612-3174.*
[15] *Haloperidol for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. Cas report. Jami L. Hickey MD, Joanne C. Witsil Pharm MD. American Journal of Emergency Medicine 31 (2013) 1003.e5-1006.e6*
[16] Síndrome de hiperémesis cannabinoide. Reporte de seis nuevos casos clínicos y resumen de casos previos publicados. Carla Contreras Narváez; Monserrat Mola Gilbert; Enric Batlle de Santiago: Jordi Bigas Farreres; Eloy Giné Serven; Josep Cañete Crespillo. Adicciones vol. xx, nº x. 2016.
[17] *Successful Treatment of Suspected Cannabinoid Hyperemesis Syndrome Using Haloperidol in the Outpatient Setting Jennifer L. Jones [1, *] and Karen E. Abernathy [2.] Case Rep Psychiatry. 2016;2016:3614053.*
[18] *Capsaicina tópica en el tratamiento del síndrome de hiperémesis por cannabinoides. Francisco Román Pere Llorens y Guillermo BurilloPutze. Cartas al editor/Med Clin (Barc) 2016;147 (11):166-20.*
[19] *Perspectives in the treatment of cannabinoid hypermesis syndrome. Guillermo BurilloPutze, Pere Leorens. Letters to the editor. Adicciones vol 9 nº 2017.*
[20] *Successful treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome with Topical Capsaicin. Andrew M. Moon, MD, MPH[1], Sarah A. Buckley, MD[2], and Nicholas M. Mark, MD[3.] ACG Case Report Journal , January 2018.*