

Síndrome d'hiperèmesi per cannabinoides com a causa de vòmits incoercibles

Maria Ballarà-Petitbò¹, Pablo González-Álvarez¹, Montserrat Montraveta-Querol²

Unitats de ¹ Pediatria Hospitalària i ² Gastroenterologia Pediàtrica. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

RESUM

Introducció. La síndrome d'hiperèmesi per cannabinoides (SHC) és una entitat de prevalença creixent en pediatria a causa de l'augment del consum de cànnabis en aquesta població, particularment en l'adolescència, durant els últims anys. Per això és rellevant conèixer-la i tenir-la present en el diagnòstic diferencial davant d'una clínica compatible.

Observació clínica. En aquest article es presenten dos casos diagnosticats d'SHC, amb diferents formes de presentació, ja que el primer té una evolució més llarga i va acompanyat d'alteracions hidroelectrolítiques importants, mentre que el segon té una presentació més aguda, amb menys repercussió homeostàtica. Ambdós casos presenten una resolució progressiva en retirar el consum de la substància.

Comentaris. La fisiopatologia de l'SHC és poc coneguda. Es tracta d'una reacció paradoxal del cànnabis, que a baixes dosis té activitat antiemètica però que en aquests pacients provoca l'efecte contrari.

Es manifesta clínicament en forma d'episodis cíclics de vòmits i abdominalgia que característicament milloren amb banys d'aigua calenta. En ocasions, el quadre pot ser greu i anar acompanyat de deshidratació i alcalosi importants, fet pel qual alguns pacients són sotmesos a nombroses exploracions complementàries abans d'arribar al diagnòstic d'exclusió d'SHC.

L'únic tractament curatiu és l'abstinència, però sovint necessiten fluidoteràpia o antiemètics, tot i que aquests últims són poc efectius. És fonamental el tractament multidisciplinari (pediàtric, psicològic/psiquiàtric i social) per aconseguir suprimir-ne el consum.

Paraules clau: Cànnabis. Èmesi. Banyes. Adolescents. Abdominalgia. Alcalosis.

SÍNDROME DE HIPEREMESIS POR CANNABINOIDES COMO CAUSA DE VÓMITOS INCOERCIBLES

Introducción. El síndrome de hiperemesis por cannabinoides (SHC) constituye una entidad de prevalencia creciente en pediatría a causa del aumento del consumo de cannabis en esta población, particularmente en la adolescencia, durante los últimos

años. Por este motivo es relevante conocerla y tenerla presente en el diagnóstico diferencial ante una clínica compatible.

Observación clínica. En este artículo se presentan dos casos diagnosticados de SHC con diferentes formas de presentación: el primero, de larga evolución, muestra al diagnóstico alteraciones hidroelectrolíticas importantes mientras que el segundo, de presentación más aguda, asocia menor repercusión homeostática. Ambos presentan una mejoría progresiva con resolución completa al conseguir la abstinencia.

Comentarios. La fisiopatología del SHC es poco conocida. Se trata de una reacción paradójica al cannabis, que a dosis bajas posee un efecto antiemético, pero que actúa en estos pacientes como emetizante.

Se manifiesta clínicamente en forma de episodios cíclicos de vómitos y abdominalgia que característicamente mejoran con baños de agua caliente. En ocasiones puede ser grave, acompañándose de deshidratación y alcalosis importantes, por lo que algunos pacientes son sometidos a numerosas exploraciones complementarias para descartar otras etiologías antes de llegar al diagnóstico de exclusión de SHC.

El único tratamiento curativo es la abstinencia, si bien precisan frecuentemente de fluidoterapia o de antieméticos, aunque los últimos sean poco efectivos. Resulta fundamental un abordaje multidisciplinario (pediátrico, psicológico/psiquiátrico y social) indispensable para conseguir suspender el consumo.

Palabras clave: Cannabis. Emesis. Baños. Adolescente. Abdominalgia. Alcalosis.

CANNABINOID HYPEREMESIS SYNDROME AS A CAUSE OF INCOERCIBLE VOMITING

Introduction. Cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS), although uncommon in the field of Pediatrics, has recently experienced an increase in prevalence due to the rise in cannabinoid use among the pediatric population, particularly adolescents. It is thus important to be aware of this entity and to include it in the differential diagnosis of recurrent vomiting.

Clinical observation. The current article discusses two cases of CHS with different clinical presentation: the first patient consulted with important electrolyte imbalance due to its long-term evolution, while the second, with more acute presentation, showed no homeostatic disturbance. Both were hospitalized and evolved satisfactorily until complete recovery once cannabis use was discontinued.

Un dels casos clínics va ser presentat a la 25a Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria (Barcelona, maig 2019).

Correspondència: Maria Ballarà Petitbò
Servei de Pediatria. Hospital Germans Trias i Pujol
Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona
mballara.germanstrias@gencat.cat

Treball rebut: 28.07.2020
Treball acceptat: 11.11.2020

Ballarà-Petitbò M, González-Álvarez P, Montraveta-Querol M.
Síndrome d'hiperèmesi per cannabinoides com a causa de vòmits incoercibles.
Pediàtr Catalana. 2021;81(1):21-4.

Comments. While its pathophysiology is unclear, CHS seems to be a paradoxical reaction to cannabis, a drug that in low doses acts as an antiemetic but can also induce vomiting. CHS consists of bouts of cyclic vomiting and abdominal pain that characteristically improve with hot water showers or baths. Occasionally, the clinical presentation may be severe, with dehydration and metabolic alkalosis, making patients with CHS undergo many unnecessary tests before an exclusion diagnosis can be made. Abstinence constitutes the only effective treatment. Intravenous fluid therapy may be required, and antiemetic drugs are often administered with poor results. It is therefore essential to offer psychological assistance alongside medical intervention to stop substance abuse.

Key words: *Cannabis. Emesis. Baths. Adolescents. Abdominal pain. Alkalosis.*

Introducció

La prevalença del consum de substàncies il·lícites a Espanya s'ha mantingut estable al llarg dels últims anys, amb aproximadament un terç de la població adulta que admet haver-ne consumit en algun moment de la vida¹. D'entre elles, el cànnabis ocupa el primer lloc en freqüència, i el seu consum es concentra entre els adolescents i adults menors de 35 anys. Segons l'informe anual del Sistema d'Informació sobre Drogo-dependències de Catalunya² de l'any 2018, la prevalença de persones d'entre 15 i 54 anys que han consumit cànnabis almenys un cop a la vida s'ha duplicat en els darrers vint anys, i ha passat del 20% al 40%, fet que en demostra la popularitat i la facilitat d'accés com a droga d'ús recreatiu.

El cànnabis, doncs, és la droga il·legal consumida en edats més precoces a Espanya, motiu pel qual cal preguntar de manera activa pel seu consum, ja que pot ser la causa d'alguns quadres clínics greus, com la síndrome d'hiperèmesi per cannabinoides (SHC).

A continuació s'expliquen dos casos d'SHC atesos en un hospital de tercer nivell en els darrers dos anys.

Observació clínica

Cas 1

Noi de 16 anys, amb consum de cànnabis com a únic antecedent rellevant, que consulta per abdominàlgia còlica i 15-25 vòmits diaris acompanyats de sudoració i parestèsies a les mans de 15 dies d'evolució. Refereix presentar episodis intermitents de les mateixes característiques des de fa 3 mesos, acompanyats de pèrdua de pes d'uns 8 kg aproximadament. Destaca la millora simptomàtica amb banys d'aigua calenta. Refereix polidipsia i polifàgia.

En l'exploració física destaca dolor abdominal difús amb peristaltisme augmentat i sequedat de mucoses.

L'analítica presenta: urea de 51 mg/dL, inversió dels ions sodi i potassi en orina (Na 30 mmol/L, K 109

mmol/L), marcada alcalosi metabòlica hipoclorèmica (pH 7,53; PCO₂ 42; HCO₃ 35,1; EB 10,9), potassi de 3,2 mmol/L i tetrahidrocannabinol (THC) en orina positiu.

A Urgències se li administra analgèsia intravenosa i una càrrega de sèrum salí fisiològic al 0,9%, i es decideix ingressar-lo amb fluïdoteràpia de manteniment.

Durant els primers dies d'ingrés persisteixen els vòmits (alguns biliosos), les alteracions electrolítiques i l'abdominàlgia intensa, motiu pel qual s'amplia estudi amb ecografia abdominal, trànsit intestinal baritat, fibrogastroscòpia, angio-TC (per descartar entitats com la pinça aortomesentèrica) i estudi de porfiries (per descartar porfíria aguda intermitent), que són normals. A partir del quart dia d'ingrés cedeixen els vòmits i presenta resolució clínica i analítica progressiva.

Davant l'antecedent de consum de cànnabis de llarga evolució i com a part de l'estudi etiològic de dolor abdominal sense causa orgànica, es fa una valoració psiquiàtrica i es detecta trastorn per consum de cànnabis i distòcia familiar amb episodis d'agressivitat, motiu pel qual s'inicia tractament amb haloperidol per millor perfil antiemètic i mirtazapina per l'ansietat i l'insomni.

En els tres mesos següents, el pacient necessita dos ingressos per episodis de característiques similars i diverses consultes a Urgències per aquest motiu, i en totes les ocasions presenta THC positiu en orina.

Es fa seguiment psiquiàtric i al cap de sis mesos es manté abstinent i asimptomàtic, de manera que es pot retirar el tractament psiquiàtric sense reagudització de la clínica.

Cas 2

Noia de 17 anys amb antecedents de celiaquia en tractament dietètic i endometriosis sense tractament farmacològic. Consulta per vòmits incoercibles de 6 hores d'evolució, inicialment de contingut alimentari i progressivament biliosos, amb abdominàlgia còlica difusa acompanyant. Prèviament asimptomàtica. Nega consum de substàncies, possibilitat d'embaràs, ni transgressió dietètica.

A la seva arribada a Urgències destaquen pal·lidesa mucocutània amb temps d'ompliment capil·lar al límit de la normalitat, freqüència cardíaca dins la normalitat amb tendència a la hipotensió, i un abdomen lleument dolorós a la palpació d'epigastri, sense masses ni megàlies ni signes de peritonisme; no hi ha altres troballes en l'exploració física.

Presenta nàusees de forma persistent i fa vòmits repetits de contingut biliós, motiu pel qual es canalitza via perifèrica, s'administra fluïdoteràpia i antiemètics i s'extreu analítica de sang (incloent-hi enzims pancreàtics) i equilibri venós, que són normals.

S'inicia fluïdoteràpia de manteniment i es manté en dejú, sense remissió de la clínica tot i el tractament

antiemètic. Per aquest motiu es realitza una ecografia abdominal, sense troballes patològiques. Se sol·licita valoració per part dels serveis de cirurgia i ginecologia, que descarten signes d'obstrucció intestinal i relació de la clínica amb l'endometriosis de la pacient.

Davant la persistència de la clínica s'amplia estudi etiològic amb test de gonadotropina coriònica, que resulta negatiu, i amb tòxics en orina amb resultat positiu per benzodiazepines i THC.

Ingressa per a tractament simptomàtic i control clínic amb orientació diagnòstica d'hiperèmesi per consum de cannabinoides.

Un cop a la Unitat d'Hospitalització, la pacient és reinterrogada i reconeix consum de cànnabis ocasional amb patró social durant els dos anys previs. Nega quadres previs d'intolerància digestiva i no explica millora amb banys d'aigua calenta, però sí amb les dutxes, que duu a terme amb una freqüència elevada. Presenta una millora progressiva de la simptomatologia, amb resolució completa. Es dona d'alta aconsellant-li l'abstinència del consum de cannabinoides.

Discussió

L'SHC va ser descrita per primera vegada per Allen et al. l'any 2004³ i es presenta preferentment en consumidors de llarga evolució, que en fan un ús freqüent (diari o setmanal). Segons la majoria d'autors, la clínica consta de tres fases⁴⁻⁵:

- *Fase prodròmica (mesos o anys)*: caracteritzada per nàusees matutines, algun vòmit aïllat i dolor abdominal, amb ingesta conservada. Poden presentar pèrdua de pes. En aquesta fase els pacients poden augmentar el consum amb la intenció de pal·liar la simptomatologia.
- *Fase hiperemètica (cíclica, durada de 24-48 hores)*: quadre florit amb abundants i freqüents vòmits diaris, sovint acompanyats de nàusees, sudoració, dolor abdominal còlic i polidípsia. En aquest període apareix l'hàbit compulsiu de fer banys perllongats o dutxes freqüents d'aigua calenta, que milloren la simptomatologia⁶. Aquesta associació conductual característica es reporta de forma constant a la bibliografia, amb casos extrems descrits en què els pacients no consulten fins que pateixen cremades greus. Sovint presenten alcalosi metabòlica important que requereix fluidoteràpia. Aquesta fase es perpetua si no s'atura el consum.
- *Fase de recuperació de la clínica*. Només s'hi arriba si se suspèn el consum. En cas de reiniciar-lo es van combinant la fase hiperemètica amb la de recuperació.

Així doncs, la forma de presentació és molt variable i es pot manifestar en diferents graus de gravetat. En els casos exposats anteriorment, per exemple, en el primer es

presenta una clínica més greu i de més temps d'evolució amb important repercussió hidroelectrolítica.

És interessant destacar que l'SHC és un diagnòstic d'exclusió, motiu pel qual segons la clínica caldrà descartar altres etiologies, com ara quadres intestinals oclusius, alteracions hepatobiliars o pancreàtiques, hiperèmesi gravídica, síndrome de vòmits cíclics, vòmits psicògens, trastorns de la conducta alimentària o síndrome d'abstinència al cànnabis, entre altres. Una història clínica i una exploració física acurades, juntament amb la demostració de la presència de THC en orina confirmen el diagnòstic. El THC es pot detectar en orina durant un període d'entre 5 i 15 dies després del consum de cànnabis, un període que és variable segons la dosi consumida⁷.

En referència a l'etiologia, s'han identificat dos receptors de cannabinoides (CB1 i CB2) presents al sistema nerviós central (SNC) i autònom, com també a l'estómac, l'intestí, el fetge i altres òrgans. De forma habitual, la interacció entre els tetrahidrocannabinoides (THC) i els receptors CB1 i CB2 provoca un efecte antiemètic, però de manera paradoxal pot presentar un alt potencial emetitzant que només s'havia vist prèviament en casos de toxicitat aguda amb la injecció intravenosa d'extractes purs de marihuana. El mecanisme d'acció específic del THC en pacients amb SHC encara no s'ha identificat, però se'n proposen diverses teories⁸. D'una banda, l'exposició crònica al THC podria comportar tolerància amb una disminució en l'expressió dels receptors CB1 i CB2 que, davant el consum mantingut de la substància, sobrepassaria el llindar antiemètic del THC a l'SNC i, a més, associaria una disminució de la motilitat intestinal i gastroparèsia que afavoreix l'èmesi. D'altra banda, es creu també en la possible existència d'una predisposició genètica⁸⁻⁹, amb variacions en enzims metabòlics que augmentarien l'efecte proemètic del cànnabis en determinats pacients, fet que explicaria la variabilitat interindividual.

També és incerta l'explicació fisiològica de la millora simptomàtica amb banys d'aigua calenta. S'ha proposat que hi pot estar involucrat un nociceptor (*transient receptor potential vanilloid-1 receptor, TRPV1*) present al sistema nerviós perifèric, que és el causant de l'efecte analgèsic dels endocannabinoides i és també un regulador de la temperatura corporal⁵⁻⁶.

En la fase aguda d'hiperèmesi el tractament es fonamenta en les mesures de suport, sobretot en la fluidoteràpia per tal d'evitar la deshidratació i les potencials complicacions derivades de les alteracions electrolítiques. És conegut que els antiemètics habituals (ondansetró, metoclopramida) són poc efectius en aquesta patologia⁹. Alguns autors^{4-5, 6, 8} proposen l'haloperidol (via oral o endovenosa) o la capsaïcina tòpica com a alternativa, que sembla que causa un alleujament simptomàtic a través de la interacció amb el receptor

TRPV1 mencionat anteriorment. Cada cop s'està avançant més en el coneixement de la fisiopatologia de l'SHC amb l'objectiu de trobar noves opcions terapèutiques més dirigides.

Malgrat tot, l'únic tractament curatiu és aturar el consum de cànnabis, ja que la clínica no es resol si aquest és manté. Cal tenir en compte, però, que l'elevada liposolubilitat del THC juntament amb la seva llarga vida mitjana (fins a 36 hores)¹⁰, expliquen la persistència dels símptomes dies després de la seva última administració.

En conclusió, l'augment del consum de cànnabis i la seva prevalença en l'adolescència fan necessària la seva sospita diagnòstica davant un quadre clínic compatible. Seria, doncs, raonable incloure un estudi de tòxics com a part de les exploracions complementàries en qualsevol cas de vòmits cíclics d'etiologia no filiada tot i la negativa de consum de substàncies en l'anamnesi. En cas d'arribar al diagnòstic d'SHC, és important fer una valoració social i psiquiàtrica del pacient i fer-ne un abordatge adequat, ja que l'associació de comorbiditats psiquiàtriques en consumidors de substàncies és freqüent i comporta un pronòstic pitjor.

Bibliografia

1. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2018. Accessible a la xarxa [data de consulta: 06-2020]. Disponible a: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/internacional/pdf/InformeDrogasEspana2018_CDR2018Espanol.pdf.
2. Agència de Salut Pública de Catalunya. Sistema d'Informació sobre Drogodependències de Catalunya. Informe anual 2018. 2019. Accessible a la xarxa [data de consulta: 05-2020]. Disponible a: http://drogues.gencat.cat/web/.content/minisite/drogues/professionals/epidemiologia/docs/Informe_2018_SIDC_ok.pdf.
3. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, et al. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*. 2004;53(11):1566-70.
4. Torres F, Laveglia V, Molera C, Bonet M. Síndrome de hiperemesis cannabinoide [carta]. *An Pediatr*. 2018;89(5):311-2.
5. Desjardins N, Stheneur C. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review of the Literature. *Arch Pediatr*. 2016;23(6):619-23.
6. Khattar N, Routsolias JC. Emergency Department Treatment of Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review. *Am J Ther*. 2018; 25(3): 357-61.
7. Goodwin RS, Darwin WD, Chiang N, Shih M, Li SH, Huestis MA. Urinary Elimination of 11-Nor-9-carboxy-9-tetrahydrocannabinol in Cannabis Users During Continuously Monitored Abstinence. *J Anal Toxicol*. 2008;32(8):562-9.
8. Smith TN, Walsh A, Forest CP. Cannabinoid hyperemesis syndrome: An unrecognized cause of nausea and vomiting. *JAAPA*. 2019;32(4):1-5.
9. Galli JA, Sawaya RA, FriedenberG FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4(4):241-9.
10. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60.