



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de vómitos cíclicos: de la fisiopatología al tratamiento

R.A. Jiménez-Castillo^a, R. Frazier^b, T. Venkatesan^c y J.M. Remes-Troche^{d,*}

^a Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Universitario «Dr. José E. González», Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

^b Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, Arizona, EE. UU.

^c Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, The Ohio State University, Columbus, Ohio, EE. UU.

^d Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

Recibido el 3 de abril de 2024; aceptado el 4 de junio de 2024

PALABRAS CLAVE

Síndrome de vómitos cíclicos;
Náuseas;
Vómitos;
Cannabinoides;
Migraña

Resumen El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno caracterizado por episodios recurrentes e impredecibles de vómitos intensos, separados por periodos de bienestar aparente. Este trastorno, que afecta principalmente a niños y adolescentes, aunque puede persistir en la edad adulta, ha sido objeto de un extenso estudio y análisis en la literatura médica recientemente. El propósito de esta revisión es explorar los aspectos más importantes de la epidemiología, la fisiopatología, los subtipos, los criterios diagnósticos y el manejo actual del SVC. Aunque la etiología exacta sigue siendo desconocida, se postulan factores genéticos (polimorfismos), alteraciones del sistema nervioso y desregulación autonómica, y ambientales (uso y abuso de cannabinoides) como posibles desencadenantes. El SVC presenta desafíos significativos en términos de diagnóstico, ya que no existe una prueba específica para confirmar su presencia. Se requiere una evaluación minuciosa de los síntomas y la exclusión de otras posibles causas de vómitos recurrentes. En cuanto al tratamiento, el manejo del SVC suele adoptar un enfoque multidisciplinario. Se exploran opciones farmacológicas, como antieméticos y medicamentos preventivos, así como terapias conductuales y de apoyo psicológico. La personalización del tratamiento es esencial, adaptándolo a las necesidades individuales de cada paciente. A pesar de los avances en la comprensión del SVC, sigue siendo un desafío clínico significativo. Este trastorno impacta la calidad de vida de los afectados y sus familias, destacando la necesidad continua de investigación y desarrollo de estrategias de tratamiento más efectivas.

© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana. Iturbide S/N, Col. Centro, C.P. 91400, Veracruz, Veracruz.

Correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com (J.M. Remes-Troche).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.06.001>

0375-0906/© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cyclic vomiting syndrome;
Nausea;
Vomiting;
Cannabinoids;
Migraine

Cyclic vomiting syndrome: From pathophysiology to treatment

Abstract Cyclic vomiting syndrome (CVS) is a disorder characterized by recurrent and unpredictable episodes of intense vomiting, interspersed with periods of apparent wellbeing. This disorder, which primarily affects children and adolescents but can persist into adulthood, has recently been the subject of extensive study and analysis in the medical literature. The aim of the present review is to examine the most important aspects of the epidemiology, pathophysiology, subtypes, diagnostic criteria, and current management of CVS. Even though the exact etiology remains unknown, genetic factors (polymorphisms), nervous system alterations and autonomic dysregulation, and environmental factors (use and abuse of cannabinoids) are postulated as possible triggers. CVS has significant diagnostic challenges, given that there is no specific test for confirming its presence. Thorough evaluation of symptoms and the ruling out of other possible causes of recurrent vomiting are required. Management of CVS typically involves a multidisciplinary approach. Pharmacologic options are explored, such as antiemetics and preventive medications, as well as behavioral and psychologic support therapies. Treatment personalization is essential, adapting it to the individual needs of each patient. Despite advances in the understanding of CVS, it remains a significant clinical challenge. This disorder impacts the quality of life of those affected and their families, underscoring the ongoing need for research and the development of more effective treatment strategies.

© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de vómitos cíclicos (SVC) es un trastorno crónico caracterizado por episodios de vómitos incoercibles que alternan con periodos asintomáticos o de síntomas mínimos¹. El SVC fue descrito por Heberden en 1806, como una patología pediátrica que se caracteriza por vómitos recurrentes y que es influida por trastornos psicológicos². Sin embargo, en la actualidad se conoce que puede tener un inicio en la adultez con un comportamiento clínico similar en ambos grupos de edad³.

Los episodios de emesis tienden a ser incapacitantes impactando negativamente la calidad de vida. Por lo tanto, el SVC ha sido objeto de mayor atención por parte de la comunidad científica en los últimos años, logrando avances sustanciales en su fisiopatología, factores asociados y tratamiento. A pesar de los avances realizados, el SVC sigue siendo una entidad poco reconocida en la actualidad por el gastroenterólogo. Esto fue observado en una cohorte de pacientes que cumplían criterios de Roma para dicha entidad, de estos solo el 4% recibió un diagnóstico de SVC⁴. Estos datos ponen de relieve el escaso reconocimiento del síndrome, provocando un retraso en el diagnóstico. Esto tiene como consecuencia una mayor frecuencia de visitas al Servicio de Urgencias, aumento de costos sanitarios y tratamientos subóptimos que derivan en malos resultados para los pacientes^{3,5,6}.

Tomando en cuenta lo anterior, nuestro propósito se centrará en realizar una revisión bibliográfica detallada sobre la epidemiología, fisiopatología, subtipos, criterios diagnósticos y el manejo actual del SVC.

Material y métodos

Se realizó una revisión que valoró y analizó los artículos publicados en la bibliografía nacional y mundial acerca del diagnóstico y tratamiento del SVC. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda cruzada en MEDLINE, Embase, Web of Science y Scopus para todos los estudios disponibles desde enero de 2000 hasta diciembre de 2022 de los siguientes términos (en español y sus respectivas traducciones y abreviaturas en inglés): vómitos, cíclicos, náusea, síndrome, hiperémesis, cannabinoides, pediatría, epidemiología, diagnóstico, tratamiento, guías, consensos y revisión.

A criterio de los revisores, se identificaron los artículos más relevantes al respecto, se consideraron elegibles y se incluyó la información obtenida de revisiones técnicas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas sobre SVC, así como la información proveniente de estudios observacionales, series de casos, reportes de caso y estudios de intervención en pacientes con SVC. Se ordenó la bibliografía y se realizó la revisión considerando los siguientes apartados: epidemiología, fisiopatología, subtipos, criterios diagnósticos y el manejo actual del SVC. De un total de 416 resúmenes de artículos encontrados en la búsqueda, se incluyó la información proveniente de 124 en extenso. Aquellos artículos en los que no fue posible su obtención en extenso fueron excluidos.

Epidemiología

El SVC afecta tanto a niños como adultos. Un estudio poblacional en adultos demostró una prevalencia del 2%, 1% y 0.7%

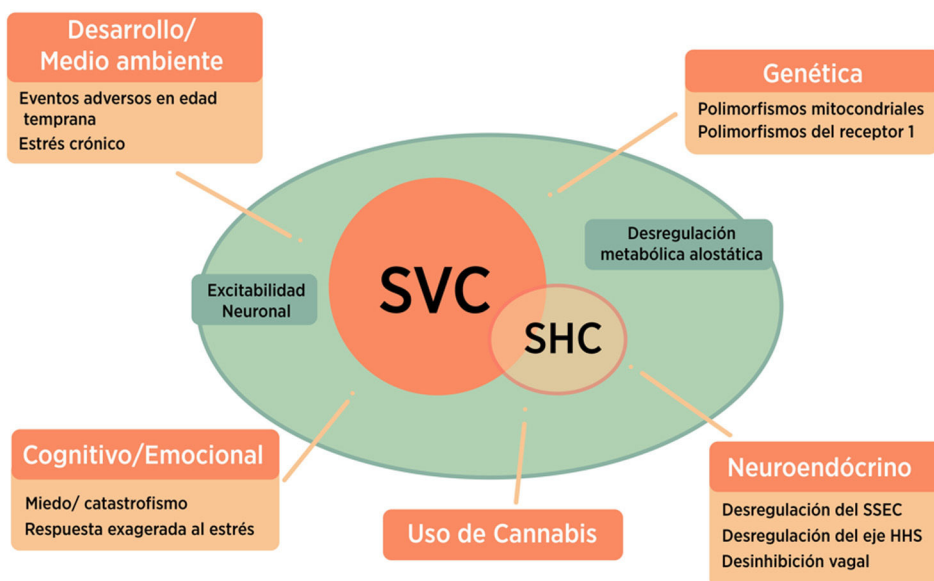


Figura 1 Posibles mecanismos fisiopatológicos del SVC. Los datos actuales sugieren que el SVC se explica por una combinación de factores genéticos y del huésped que conducen a la emesis. Se cree que el SHC es un subconjunto del SVC y puede explicarse por el desarrollo de síntomas en individuos genéticamente predispuestos.

SHC: síndrome de hiperémesis cannabinoide; SVC: síndrome de vómitos cíclicos; SSEC: sistema de señalización endocannabinoide; HHS: eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

* Figura adaptada de la referencia ⁶⁷.

en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá, respectivamente⁷. Asimismo, un estudio argentino reportó una prevalencia del 1% en adolescentes⁸. La prevalencia del SVC en la población mexicana se desconoce. Sin embargo, un estudio realizado en escolares mexicanos evaluó la prevalencia de trastornos del eje cerebro-intestino encontrando una prevalencia de 0.3% de SVC en este grupo seleccionado⁹.

El SVC es más frecuente en mujeres y la edad media de presentación en adultos es de 37 años. Un estudio que evaluó 101 adultos con diagnóstico de SVC mostró que el 86% de la cohorte era del sexo femenino³. En la misma cohorte estudiada se encontró una predilección por la raza blanca en el 78%, un 17% de afroamericanos y un 5% de hispanos³.

El SVC se asocia a múltiples comorbilidades como migraña, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, depresión mayor, disfunción autonómica y consumo de cannabis¹⁰⁻¹². La probabilidad de presentar una comorbilidad psiquiátrica en adultos con SVC es 40 veces mayor que en la población general, siendo la ansiedad y la depresión las más frecuentes, en el 69% y el 48%, respectivamente. Esto subraya la necesidad de realizar una evaluación biopsicosocial para obtener mejores resultados en los pacientes¹³. Otro hallazgo importante es que aproximadamente el 40% de los pacientes con SVC consumen o han consumido ocasionalmente cannabis e informan que esto mejora sus síntomas; por el contrario, el consumo diario y prolongado de cannabis se asocia a hiperémesis^{14,15}.

Fisiopatología

Se han descrito diversos mecanismos y comorbilidades que interactúan entre sí dando lugar a combinaciones que condu-

cen a la emesis cíclica. Los mecanismos propuestos sobre la fisiopatología del SVC se mencionan a continuación (fig. 1).

Polimorfismos mitocondriales

Recientemente se ha identificado una mayor frecuencia de los polimorfismos mitocondriales (16519T y 3010A) en pacientes pediátricos con SVC en comparación con los controles¹⁶⁻¹⁸, sin embargo, esto no se encontró en la población pediátrica asiática, ni en adultos^{19,20}. Esta variabilidad puede deberse al pequeño tamaño de muestras, el sesgo involuntario durante el reclutamiento de pacientes y las diferencias en las frecuencias alélicas entre las distintas etnias.

Alteraciones en el sistema de señalización endocannabinoide

El sistema de señalización endocannabinoide desempeña un papel importante en el SVC^{21,22}. Este sistema está formado por ligandos endógenos, la N-araquidoniletanolamina, el 2-araquidonilglicerol (endocannabinoides) y dos receptores cannabinoides acoplados a proteínas G (el receptor cannabinoide tipo 1 [CNR1] y el receptor cannabinoide tipo 2 [CNR2]), los cuales regulan la motilidad gastrointestinal^{23,24}. Los agonistas de los receptores CNR1 y CNR2 evitan los vómitos y, por el contrario, los antagonistas de los receptores CNR1 los provocan. Los polimorfismos en el gen del CNR1 *rs806380* se asociaron con un riesgo mayor de padecer SVC. Además, la concentración sérica de lípidos relacionados con los endocannabinoides, N-oleoiletanolamida y la N-palmitoiletanolamida, es mayor en la fase sintomática del

SVC y se correlacionan positivamente con varios de sus síntomas. Estos datos apoyan la hipótesis de que el consumo crónico de cannabis provoca un aumento de las respuestas al estrés durante el SVC²¹ y demuestran que las variaciones dentro de la vía endocannabinoide conllevan un mayor riesgo de desarrollar SVC.

Desregulación del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo desempeña un papel destacado en la emesis. Una serie de núcleos del tronco encefálico recibe información de los nervios aferentes vagales y simpáticos durante la estimulación emética. Posteriormente, se generan señales eferentes que inician las acciones musculares estereotipadas y coordinadas implicadas en el vómito. Muchos adultos con SVC presentan una desregulación del sistema nervioso simpático^{10,25,26}. Algunos estudios han reportado aumentos del tono simpático en pacientes con SVC, esto consignado mediante diversas pruebas de la función autonómica, como el índice de ajuste postural, variabilidad de la frecuencia cardíaca, prueba de la mesa basculante y las pruebas sudomotoras^{10,27-29}. El hallazgo más frecuente en estos informes fue una anomalía adrenérgica, además se notificaron anomalías coexistentes de la función colinérgica vagal. Basándose en estos estudios que describen características disautonómicas en pacientes con SVC, los investigadores han planteado la hipótesis de que este desequilibrio pueda causar que los pacientes sean más susceptibles de generar una respuesta descontrolada a las señales eméticas centrales²⁷.

Durante la fase interepisódica de la enfermedad, los pacientes con SVC pueden presentar vaciado gástrico acelerado hasta en el 59% de los casos³⁰. De hecho, el vaciado gástrico acelerado puede ser un marcador indirecto de la desregulación autonómica subyacente en el SVC. Es importante mencionar que ante la presencia de vaciado gástrico retardado esto no debe interpretarse como gastroparesia, especialmente en el contexto de vómitos episódicos típicos. Por lo anterior, no se recomienda la realización de pruebas de vaciamiento gástrico para el diagnóstico del SVC.

Esta desregulación observada del sistema nervioso autónomo tiene implicaciones en el tratamiento del SVC, como la neuromodulación vagal con estimulación eléctrica percutánea del campo nervioso³¹, la cual mejora los síntomas modulando la función vagal en pacientes con trastornos gastrointestinales del eje intestino-cerebro, incluidos aquellos con SVC³². Además, se ha demostrado que la neuromodulación beneficia predominantemente al subgrupo de pacientes que tienen una función vagal deficiente³³.

Alostasis

La homeostasis no puede explicar completamente los cambios autonómicos que acompañan a los acontecimientos puramente cognitivos y emocionales. Un marco conceptual más completo para el control autonómico que da cuenta de estas observaciones se conoce como alostasis³⁴. La regulación alostática requiere «comandos centrales» que orquestan cambios en la actividad autonómica y motora. Estas órdenes centrales pueden proceder en última instancia de la corteza cerebral y de una red de núcleos centrales

esenciales para la regulación autonómica. En el marco de la regulación alostática, los acontecimientos cognitivos, la anticipación de los cambios de comportamiento y las necesidades fisiológicas, así como las asociaciones aprendidas, configuran los patrones de control autónomo a través de cambios en la actividad neuronal. La privación del sueño, los trastornos del estado de ánimo, el estrés crónico y los acontecimientos vitales adversos tempranos pueden conducir a una alteración de la regulación alostática a través de la plasticidad neural. Dicha plasticidad neural inadaptada podría conducir patrones anormales de actividad autonómica y neuroendocrina^{35,36}. El hecho de que los vómitos y las arcadas durante la fase emética del SVC se produzcan principalmente cuando el estómago está vacío implica que los mecanismos alostáticos de retroalimentación son desordenados, lo que podría dar lugar a una disminución del umbral para vómitos y arcadas, independientemente de la necesidad fisiológica o de la información periférica. Este sistema neural podría desarrollarse de forma anormal para activarse mediante un umbral bajo ante estímulos mentales y/o fisiológicos. Esta observación puede ser análoga a los patrones anticipatorios de taquipnea en pacientes con ataques de pánico³⁷. La predicción de este modelo sería que cualquier factor que alivie de manera aguda el estrés o la ansiedad en pacientes con SVC podría mejorar los patrones de vómitos impulsados centralmente.

La hiperexcitabilidad neuronal puede representar un vínculo común entre el SVC y otros trastornos del sistema nervioso central (SNC)³⁸⁻⁴⁰. La hiperexcitabilidad puede ser consecuencia de variantes genéticas en la estructura y función de los canales iónicos y/o receptores de neurotransmisores, o puede ser el resultado de un desarrollo aberrante de los circuitos neuronales. Los estudios que delinean alteraciones en la conectividad funcional de las redes cerebrales, en particular dentro de aquellas que implican a la amígdala y el córtex insular, pueden explicar mejor el papel de las anomalías cerebrales en el SVC⁴¹. En un estudio de casos y controles los pacientes con SVC mostraron una mayor integridad funcional de las redes de conectividad intrínseca de la saliencia con la ínsula media/posterior, una región cerebral clave para la náusea y el procesamiento viscerosensorial⁴¹. Es posible que esta hiperexcitabilidad neuronal y un umbral más bajo para provocar patrones específicos dentro del SNC predispongan a que se desencadenen los episodios estereotípicos de vómitos en el SVC.

Asociación con cannabis

El cannabis se utiliza desde hace siglos con fines recreativos y medicinales. El ingrediente activo del cannabis es el Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC), un agonista del CNR1 y el cannabidiol. Mientras que el THC ejerce sus efectos actuando sobre el CNR1, el cannabidiol no tiene ninguna actividad psicotrópica y actúa sobre los receptores 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1A)⁴². Existen datos clínicos que muestran que el cannabis tiene propiedades antieméticas y es empleado frecuentemente por los pacientes con SVC para aliviar los síntomas como la náusea y los vómitos, la falta de apetito y el estrés¹⁴. Contrario a esto, existen varias series de casos sobre el síndrome de hiperémesis cannabinoide (SHC) que implican al uso crónico de cannabis como causa

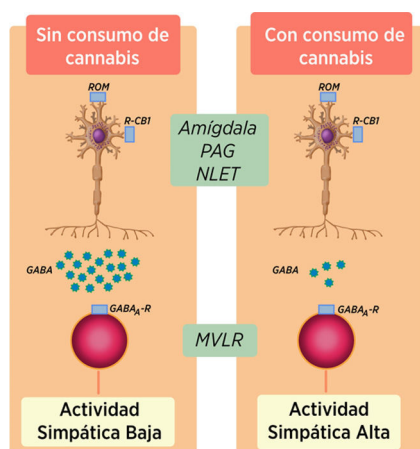


Figura 2 Inhibición de la actividad de neuronas GABAérgicas descendentes por el consumo crónico de cannabis.

de vómitos⁴³⁻⁴⁵. Aproximadamente el 20% de los pacientes con SHC consumen cannabis ≥ 4 veces a la semana, mientras que el resto son consumidores ocasionales. Es necesario determinar cómo el consumo de cannabis perpetúa los síntomas en el SHC. El consumo de cannabinoides se asocia de forma independiente con aumentos del flujo simpático^{46,47}. Esta influencia en la actividad simpática se da mediante la inhibición de la actividad de las neuronas ácido gamma-aminobutírico (GABA)érgicas descendentes⁴⁸⁻⁵¹. Dado que esta entrada GABAérgica descendente inhibe, en última instancia, la actividad de la médula rostral ventrolateral (rVLM)⁵², se esperaría que la inhibición crónica de cannabinoides de esta entrada aumentara la actividad de las neuronas rVLM diana (fig. 2). La disminución GABAérgica al núcleo del tracto solitario podría reducir el umbral del vómito.

Los expertos consideran que el SHC es un subconjunto del SVC, basándose en presentaciones clínicas similares y en la falta de pruebas objetivas que demuestren la causalidad se ha planteado la hipótesis de que el consumo crónico de cannabis puede desenmascarar los síntomas en individuos genéticamente predispuestos y provocar hiperémesis¹⁴. Además, la concentración de THC en los productos del cannabis ha aumentado exponencialmente con el tiempo, lo que también podría explicar los efectos paradójicos del consumo de cannabis al ser antiemético en dosis bajas y proemético en concentraciones altas⁵³.

Subtipos clínicos del síndrome de vómitos cíclicos

El reconocimiento de los distintos subtipos del SVC es posible mediante una historia clínica detallada. Un enfoque terapéutico individualizado para cada subgrupo derivará en mejores resultados a corto y largo plazo.

Síndrome de vómitos cíclicos catamenial

Se caracteriza por asociarse con el inicio de los periodos menstruales. Este subtipo resalta el papel de la influencia hormonal en el SVC, y algunas series de casos describen

esta asociación⁵⁴⁻⁵⁶. Una relación similar entre la migraña y los periodos menstruales sugiere un paralelismo en la fisiopatología⁵⁷. Este mecanismo desencadenante puede reflejar la sensibilidad a la disminución de estrógenos, que se produce justo antes de la menstruación. El tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), suplementos de estrógenos, anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógenos o solo progesterona consiguen una prevención satisfactoria, lo que sugiere la importancia de mantener una adecuada regulación del eje hipotálamo-hipófisis en el SVC^{58,59}. El reconocimiento de este subtipo pone de relieve la importancia de comprender más a fondo los mecanismos patológicos del SVC y, en consecuencia, otorgar un tratamiento personalizado altamente eficaz.

Síndrome de hiperémesis cannabinoide

Destacamos la importancia del SHC como diagnóstico diferencial del SVC, ya que el tratamiento farmacológico será diferente para cada entidad. La mayoría de los pacientes con SVC acuden al Servicio de Urgencias con episodios de vómitos, náusea y dolor abdominal⁶⁰. Estos síntomas son los mismos que aquejan al paciente con SHC. Por lo tanto, la diferenciación clínica puede ser difícil. Los puntos clave para su diferenciación radican en que la intensidad del consumo de cannabis y la cronicidad es mayor en el síndrome de hiperémesis cannabinoide además del alivio de los síntomas tras la abstinencia ayuda a definir el SHC según los criterios de Roma IV (tabla 1).

Asociado a trastornos del estado del ánimo

La ansiedad y la depresión son comorbilidades frecuentes del SVC. En un estudio se observó una prevalencia de ansiedad del 47% entre los niños con SVC¹¹. Entre los adultos, la prevalencia de ansiedad varía ampliamente, del 15% al 84% y se asoció de forma significativa en un análisis multivariante^{61,62}. De forma similar, se reporta que hasta el 78% de los adultos con SVC padecen depresión leve a severa⁶². Aunque los mecanismos fisiopatológicos directos de la ansiedad o la depresión en el SVC siguen sin estar claros, la elevada incidencia de estos trastornos sugiere que la regulación emocional tiene un rol importante en la fisiopatología y desarrollo del SVC. Por ejemplo, una proporción considerable de pacientes con SVC también ha señalado la «ansiedad anticipatoria» como posible factor desencadenante^{11,63}. Además, aquellos con intolerancia a la incertidumbre experimentan un mayor impacto negativo en la calidad de vida, independientemente de la frecuencia real de los ataques de SVC experimentados⁶⁴. Estos pacientes pueden beneficiarse especialmente de la terapia cognitivo-conductual. Por último, es interesante que los sujetos con SVC experimenten con frecuencia ataques de pánico. Tanto el trastorno de pánico como el SVC siguen un patrón de temporalidad similar y comparten signos clínicos de activación del sistema nervioso simpático, lo que sugiere que pueden compartir algunos mecanismos fisiopatológicos⁶³. Diversos expertos sugieren que las experiencias adversas previas o el estrés crónico pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de SVC⁶⁵, ya que esto puede afectar al procesamiento neuronal y alterar la regulación alostática predisponiendo a

Tabla 1 Criterios diagnósticos del síndrome de hiperémesis cannabinoide de acuerdo al consenso de Roma IV¹

Criterios diagnósticos del síndrome de hiperémesis cannabinoide

Episodios de vómito estereotipados similar a lo presente en el síndrome de vómitos cíclico en términos de inicio, duración y frecuencia.

Presentación posterior al consumo prolongado y excesivo de cannabis

Mejoría clínica posterior al cese prolongado del uso de cannabis

* Criterios cumplidos durante los últimos tres meses con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.

Tabla adaptada de la referencia: Stanghellini et al.¹

determinados pacientes⁶⁵⁻⁶⁷. Debido a la alta prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en el SVC, las directrices clínicas recientes sugieren que se ofrezca algún tipo de terapia «mente-cuerpo», como la meditación, las terapias de relajación o incluso la cognitivo-conductual a la mayoría de los pacientes⁶⁸.

Relacionado con la dieta

Aunque, en la actualidad, la evidencia científica es escasa para establecer una relación entre alimentos específicos y el SVC, se ha descrito que el consumo de chocolate, queso y glutamato monosódico pueden desencadenar ataques de SVC^{60,69}. Curiosamente, la ingesta de estos alimentos específicos se asocia desde hace tiempo con la migraña⁷⁰. Existen varios mecanismos que pueden explicar estas asociaciones. Los olores específicos y posiblemente los sabores pueden precipitar las migrañas, y es posible que la codificación neuronal de estos estímulos contribuya a iniciar un ataque de SVC⁷¹. También han planteado la posibilidad de que las alergias alimentarias puedan actuar como desencadenantes de SVC. En una serie de pacientes con este fenotipo de SVC, la evitación del alimento para el que las pruebas confirmaron una sensibilidad específica provocó la resolución de los ataques de SVC⁷². Aunque estas pruebas siguen siendo limitadas, sugieren que las exposiciones ambientales, especialmente las relacionadas con los alimentos ingeridos, pueden ser objetivos terapéuticos relevantes.

Fases clínicas del síndrome de vómitos cíclicos

El SVC consta de cuatro fases descritas detalladamente por Fleisher et al., las cuales se observan en la [figura 3](#)⁶³.

1. **Fase interepisódica.** En esta fase, los pacientes están relativamente libres de síntomas, pero aproximadamente el 30% de los adultos presentan dispepsia y náusea interepisódica, lo que no debe excluir el diagnóstico de SVC.
2. **Fase prodrómica.** La fase prodrómica precede a la fase emética y se registra en aproximadamente el 61-93% de los pacientes adultos^{3,63,73}. Los síntomas pueden incluir náusea, dolor abdominal y múltiples síntomas autonómicos como diaforesis, intolerancia al frío y calor, sialorrea, palidez, letargo. Los pacientes también pueden experimentar síntomas de pánico. Tiene una duración 30 a 90 minutos y es una ventana importante para el uso de medicamentos abortivos^{64,74,75}.

3. **Fase emética.** El pródromo suele evolucionar a una fase emética si no se trata y se caracteriza por vómitos y arcadas severos e incesantes. El dolor abdominal se observa en el 80% de los pacientes y no excluye el diagnóstico de SVC²⁷. Muchos pacientes dicen sentir alivio cuando su estómago está vacío y a veces intentan inducirse el vómito. Este comportamiento habitual no debe confundirse con una conducta fingida. La fase emética puede ser incapacitante y los pacientes a menudo pueden ser incapaces de comunicarse o deambular. Los pacientes pueden no mostrar signos de deshidratación hasta una fase avanzada del episodio.
4. **Fase de recuperación.** Una vez que los vómitos remiten, los pacientes toleran lentamente la ingesta oral antes de volver a su rutina normal⁶³. La frecuencia de los episodios del SVC oscila entre cada dos a tres semanas y tres veces al año. La duración de los episodios puede variar de unas horas a varios días⁵⁴.

Diagnóstico

La historia clínica es fundamental en el diagnóstico del SVC, el cual se caracteriza por episodios de vómitos incoercibles, alternando con periodos de nulos o pocos síntomas.

En primer lugar, debe realizarse un interrogatorio exhaustivo y determinar los factores de riesgo para desarrollar SVC y síntomas acompañantes. Aunque los vómitos son el rasgo distintivo del SVC, el dolor abdominal se observa hasta en el 80% de los pacientes⁷⁶. Otros síntomas son fofobia, sensibilidad al sonido y síntomas autonómicos (diaforesis, sialorrea, palidez y letargo)²⁷. Los pacientes también describen el comportamiento de «beber y engullir» y tomarán grandes cantidades de agua y luego tratarán de inducirse el vómito e informarán alivio con esto (esto no debe ser malinterpretado como un trastorno psicológico/psiquiátrico)⁶³. Además, es necesario excluir causas anatómicas/orgánicas que causen una sintomatología similar. Se deben solicitar estudios de laboratorio como un hemograma completo, química sanguínea, electrolitos séricos completos y amilasa sérica. Estudios de imagen como tomografía computarizada de abdomen, así como la realización de una endoscopia superior en orden de descartar cualquier obstrucción a nivel del tracto gastrointestinal ([fig. 4](#)).

Actualmente el diagnóstico definitivo se realiza en aquellos que cumplen con los criterios de Roma ([tabla 2](#))¹ y además se han excluido otras causas de emesis mediante la historia clínica detallada y los estudios previamente mencionados.

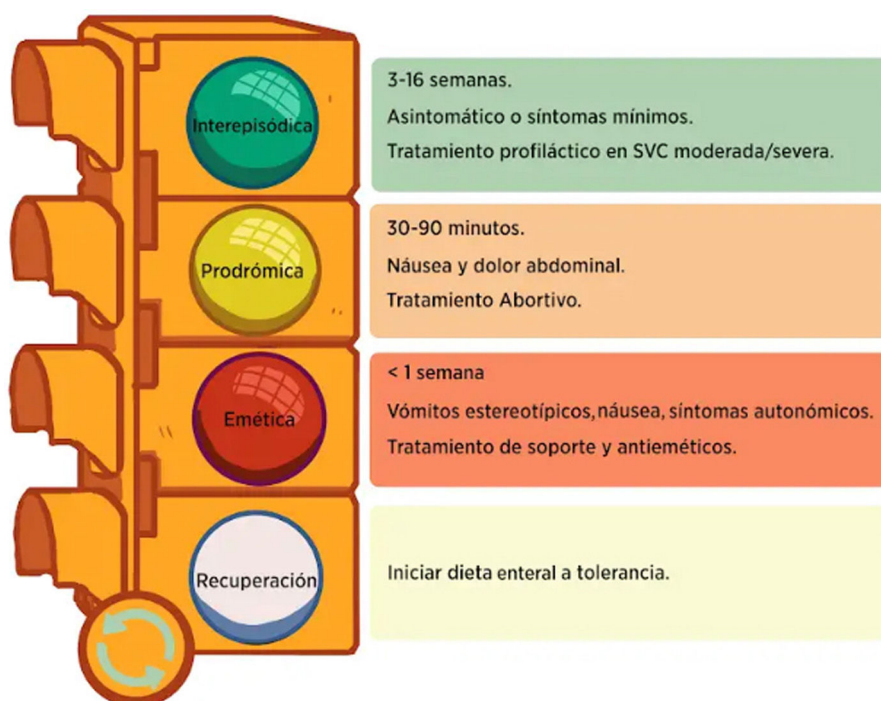


Figura 3 Fases que caracterizan al síndrome de vómitos cíclicos descritas por Fleischer et al.

Tabla 2 Criterios diagnósticos del síndrome de vómitos cíclicos de acuerdo al consenso de Roma IV¹

Criterios diagnósticos del síndrome de vómitos cíclicos

Episodios de vómito estereotipados. Inicio agudo y duración menor a una semana.
Al menos tres episodios en el año previo y dos episodios en los últimos seis meses (con un intervalo de al menos una semana).
Ausencia de náuseas y vómitos entre episodios, pero pueden presentarse otros síntomas leves entre estos.
Antecedentes personales o familiares de migraña.
* Criterios cumplidos durante los últimos seis meses con inicio de los síntomas al menos 12 meses antes del diagnóstico.

Tabla adaptada de la referencia: Stanghellini et al.¹

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es amplio, ya que los síntomas pueden deberse a trastornos gastrointestinales (malrotación, gastroparesia), intracraneales (masas intracraneales, hidrocefalia) o abdominales (cólicos renales), alteraciones metabólicas (trastornos de la oxidación de ácidos grasos o del ciclo de la urea, disfunción mitocondrial) o fármacos/toxinas (SHC)⁷⁷. Los exámenes de laboratorio, radiográficos y endoscópicos detectan una proporción sustancial de estos diagnósticos diferenciales.

Las porfirias hepáticas agudas deben tenerse en cuenta en la evaluación de todos los pacientes, y especialmente en mujeres de 15-50 años con dolor abdominal intenso recurrente acompañado de náusea, vómito y neuropatía. Estas entidades son errores congénitos del metabolismo del grupo hemo e incluyen la porfiria aguda intermitente, la coproporfiria hereditaria, la porfiria variegata y la porfiria debida a la deficiencia de ácido 5-aminolevulínico dehidratasa⁷⁸. La porfiria aguda intermitente es el tipo más común, con una prevalencia estimada de uno por 100,000 habitantes^{79,80}.

Se debe aconsejar a todos los pacientes con porfirias hepáticas agudas que eviten los desencadenantes como el estrés, la ingesta excesiva de alcohol, el consumo de tabaco y la privación calórica, ya que son factores que inducen la expresión del ARN mensajero y la proteína delta-aminolevulinato sintasa 1 en los hepatocitos⁸¹⁻⁸⁴. Este diagnóstico diferencial es mencionado en múltiples artículos, por lo que recientemente se evaluó la prevalencia de las porfirias hepáticas agudas en pacientes con diagnóstico de SVC. Este estudio reveló que, de 234 pacientes evaluados, en ninguno de ellos se realizó el diagnóstico de porfiria hepática aguda⁸⁵.

Tratamiento

Medidas generales y modificación del estilo de vida

Es necesario reconocer y evitar los desencadenantes identificados por el paciente (insomnio, ayuno, estrés). Adicionalmente, se debe buscar la presencia de trastornos del estado del ánimo, para su correcta derivación a un psicó-

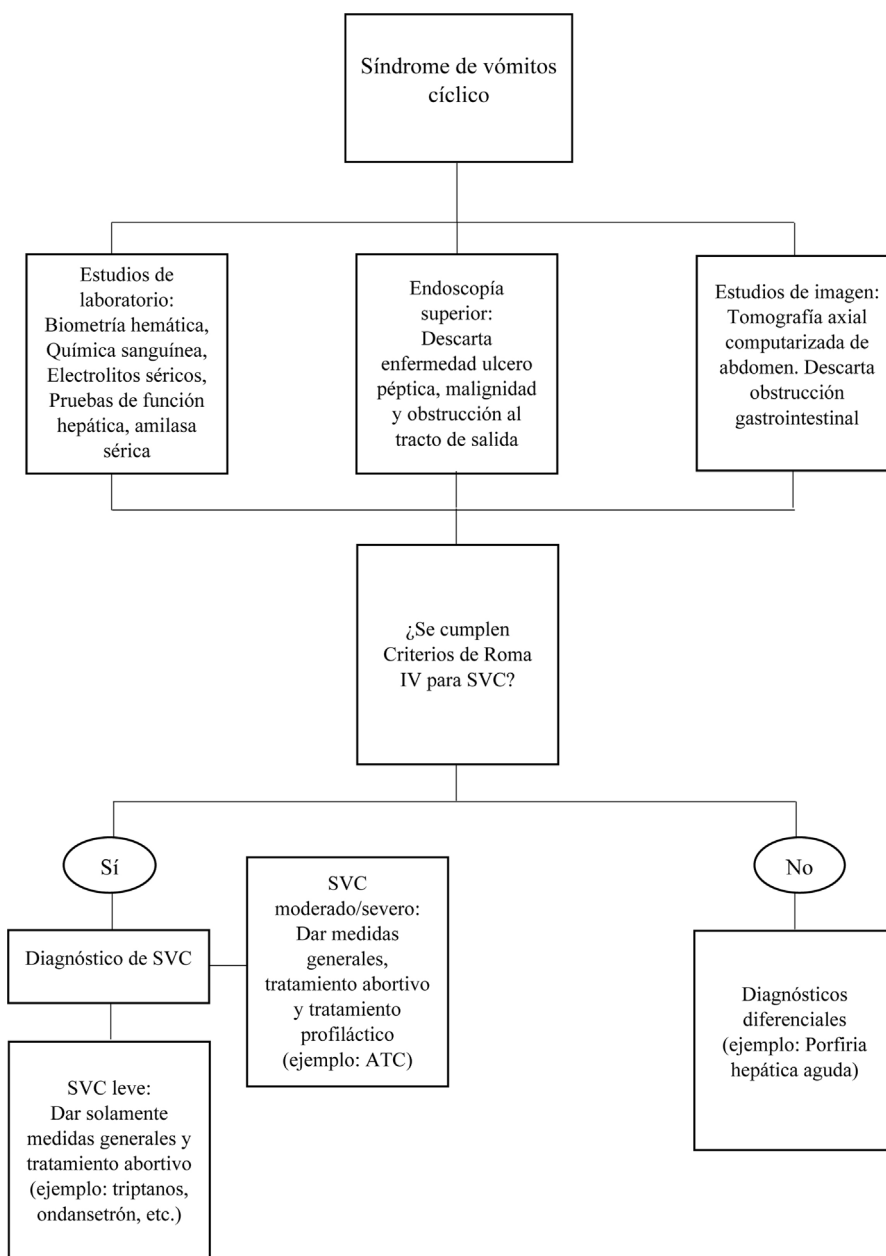


Figura 4 Algoritmo diagnóstico del síndrome de vómitos cíclicos. SVC: síndrome de vómitos cíclicos; ATC: antidepresivos tricíclicos.

logo o psiquiatra. Los trastornos como la ansiedad, el pánico y la depresión son frecuentes en adultos con SVC^{62,63} y los síntomas derivados de estas afecciones pueden influir en la precipitación de episodios de SVC.

La migraña está estrechamente relacionada con el SVC^{1,86}. La prevalencia de migraña en adultos con SVC varía entre el 13% y el 70%^{63,87}. Además, el 57% de los pacientes adultos con SVC (con o sin migraña) tienen un familiar de primer y/o segundo grado con migraña o variantes de migraña⁶³. No está claro si el tratamiento de la migraña mejora de forma independiente la evolución del SVC, pero muchos medicamentos son terapias profilácticas eficaces (como los antidepresivos tricíclicos [ATC] y los antiepilépticos) o terapias abortivas (como los triptanos) para ambas

afecciones. Anecdóticamente, se ha observado que cuando el SVC y las migrañas coexisten, ambos pueden responder a los ATC, pero a distintas dosis, lo que obliga al médico a incrementar la cantidad del fármaco incluso cuando los síntomas de uno de los trastornos han desaparecido.

Dado que el consumo crónico de cannabis se asocia a la falta de respuesta al tratamiento, se debe suspender su consumo⁸⁸. Los pacientes suelen beneficiarse de un enfoque multidisciplinario que incluya al gastroenterólogo, psicólogo/psiquiatra y personal de enfermería familiarizado con el síndrome.

Una característica única del SVC es la conducta de bañarse con agua caliente que proporcionar un alivio sintomático temporal⁸⁹. Aunque esta conducta está muy asociada

al consumo de cannabis, también se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes sin consumo de cannabis⁷⁵.

Terapia profiláctica

Durante la fase interepisódica, el tratamiento es profiláctico y se recomienda a los pacientes con enfermedad moderada/grave, es decir, aquellos con > 4 episodios al año de náusea y vómitos graves que los llevan a solicitar atención médica en el Servicio de Urgencias o que requieren hospitalización. Los ATC son los fármacos de primera línea para la profilaxis del SVC y han demostrado reducir la duración, la gravedad y la frecuencia de los episodios, así como el número de visitas a urgencias y hospitalizaciones⁹⁰. La amitriptilina, el ATC de elección, suele iniciarse con una dosis baja de 25 mg y se aumenta gradualmente hasta una dosis objetivo de aproximadamente 100 mg por la noche en adultos. Los ATC pueden provocar una prolongación del intervalo QT, por lo que debe realizarse un electrocardiograma al inicio y durante la titulación de ATC para monitorizarlo⁹¹.

Terapias profilácticas alternativas

En los pacientes que no toleran los ATC, puede considerarse el uso de anticonvulsivantes como la zonisamida o el levetiracetam. En un estudio no controlado de 20 pacientes que no toleraban los ATC y a los que se empezó a administrar zonisamida (dosis media de 400 mg/día) o levetiracetam (dosis media de 1,000 mg/día), el 75% tuvo una respuesta clínica moderada, mientras que el 20% tuvo una remisión completa de los síntomas⁹². El topiramato, otro anticonvulsivante y antimigrañoso, también puede utilizarse como tratamiento profiláctico⁹³. Suele iniciarse con 25 mg al día y se incrementa la dosis 25 mg cada semana hasta alcanzar 100 mg al día. El topiramato puede aumentar de manera discreta el riesgo de litiasis renal, por lo que debe recomendarse a los pacientes que optimicen la ingesta de líquidos. Adicionalmente, puede provocar una disminución de los niveles de bicarbonato, por lo que debe suplementarse si se comprueban niveles bajos.

Aprepitant

El aprepitant es un agente antiemético antagonista de la sustancia P/receptor de neuroquinina 1 altamente selectivo y de alta afinidad⁹⁴. Se une a los receptores del núcleo del tracto solitario que median el reflejo motor emético. Se ha utilizado para prevenir los vómitos inducidos por la quimioterapia, así como la náusea y vómito posoperatorios. Aunque la semivida plasmática es de nueve a 13 horas, los efectos clínicos pueden persistir durante tres a cinco días⁹⁵. Los inhibidores e inductores significativos del sistema citocromo P450 (CYP)3A4 aumentan y disminuyen los niveles séricos del aprepitant, respectivamente, y deben evitarse si es posible⁹⁶. Se recomienda usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática grave. Existe un ensayo clínico de aprepitant utilizado de forma profiláctica para tratar el SVC en niños y adolescentes refractarios al tratamiento convencional⁹⁷. Este ensayo incluyó adolescentes con un peso superior a 60 kg que fueron tratados con

125 mg dos veces por semana. A los 12 meses, en un análisis de intención a tratar, el 82% logró una resolución completa o respuesta parcial (reducción > 50% de la frecuencia e intensidad) de los episodios. Según estos criterios, el 19% tuvieron una respuesta completa y el 63% una respuesta parcial. Basándonos en los datos en niños y adolescentes y en la experiencia clínica de los expertos, actualmente se recomienda el aprepitant como tratamiento profiláctico alternativo en pacientes refractarios o no tolerantes a la terapia estándar con amitriptilina o topiramato. La dosis sugerida es de 125 mg dos veces por semana para adultos > 60 kg y de 80 mg dos veces por semana en adultos de 40-60 kg. El costo del aprepitant es elevado y debe tenerse en cuenta al prescribir este medicamento.

Coenzima Q10

Se sugiere su uso como tratamiento único o combinado con los medicamentos profilácticos. Su recomendación se basa en algunos estudios que señalan a la disfunción mitocondrial como parte de la patogénesis del SVC^{98,99}. Pacientes con migraña muestran una disminución de la función del complejo respiratorio mitocondrial y es probable que también esté presente en el SVC, aunque faltan estudios para afirmarlo¹⁰⁰.

La coenzima Q10 (Co-Q10), un compuesto hidrofóbico natural derivado de los esteroides que actúa como transportador de electrones entre los complejos 1 o 2 y el complejo 3 de la cadena respiratoria mitocondrial. Un estudio retrospectivo comparó la eficacia de la Co-Q10 con la amitriptilina en niños con SVC¹⁰¹. El tratamiento profiláctico con Co-Q10 mostró una eficacia global del 68%, sin efectos secundarios¹⁰¹. Se recomienda una dosis de Co-Q10 de 10 mg/kg al día en dos dosis divididas, hasta 200 mg dos veces al día. Para los casos refractarios, sugieren obtener los niveles de Co-Q10 en sangre y aumentar la dosis para alcanzar un nivel sérico de 3 mg/L.

Medicamentos abortivos

Triptanos

El sumatriptán es un agonista de la serotonina aprobado por la Dirección de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de la migraña¹⁰². Este se une a las subclases de receptores 5-hidroxitriptamina 1B (5-HT1B) y 5-hidroxitriptamina 1D (5-HT1D) en las meninges, produciendo la constricción de los vasos sanguíneos duros. La eficacia del sumatriptán en la migraña se debe a múltiples lugares de acción (vascular, neural y central) y la presentación utilizada es la inyectable o la intranasal. Existen informes sobre la eficacia del sumatriptán en la migraña abdominal, una afección clasificada en el subgrupo de síndromes periódicos infantiles^{103,104}. Aunque los mecanismos que causan el SVC no están bien definidos, existe un claro paralelismo clínico, familiar, terapéutico y probablemente patogénico con las migrañas⁶⁹. En un estudio efectuado en la población pediátrica se mostró una mayor eficacia del tratamiento con sumatriptán inyectable en comparación con la presentación intranasal. Asimismo, la respuesta fue mayor en aquellos pacientes con antecedentes familiares de migraña¹⁰⁵. Es importante mencionar que el sumatriptán inyectable o en

aerosol nasal no están disponibles en México, por lo que se necesitan estudios que documenten la eficacia del tratamiento vía oral. En cuanto a la eficacia del tratamiento con sumatriptán por vía oral, Okumura et al. reportan el caso de un paciente que fue tratado con una eficacia del 100% en sus últimos cinco pródromos, esto sugiere una eficacia similar a las otras vías de administración¹⁰⁶.

Antagonistas de la serotonina

El ondansetrón es un antagonista selectivo de los receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT₃)¹⁰⁷. Actúa bloqueando los receptores aferentes 5-HT₃ del vago a nivel periférico y central en la zona desencadenante quimiorreceptora del área postrema dentro de la médula oblonga. Estas acciones provocan una disminución de la serotonina circulante a nivel de la zona desencadenante quimiorreceptora, reduciendo los síntomas de náusea y vómito en los pacientes afectados^{107,108}. El ondansetrón se metaboliza en el hígado por CYP3A4, CYP1A2 y CYP2D6 y se excreta por vía renal¹⁰⁹. Existen numerosos datos que demuestran la eficacia de estos agentes en la náusea y vómitos inducidos por quimioterapia y en el periodo posoperatorio^{110,111}.

El comité de expertos de la Sociedad Americana de Neurogastroenterología y Motilidad y la Asociación del Síndrome de Vómitos Cíclicos recomiendan el ondansetrón como agente de primera línea para abortar un episodio de SVC. Según expertos, la combinación de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ con otros agentes abortivos como los ansiolíticos y fenotiazinas para la sedación puede ser más efectiva en abortar un episodio que la monoterapia.

Se sugiere realizar un electrocardiograma basal para comprobar la prolongación del intervalo QT en adultos antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. Es recomendable utilizar 8 mg de ondansetrón al inicio del pródromo en combinación con otros medicamentos abortivos como triptanos y ansiolíticos. Debe evitarse la vía oral, ya que los pacientes suelen ser incapaces de tolerar los preparados orales durante un episodio y también debido a la absorción impredecible de los medicamentos durante un episodio de vómitos.

Aprepitant

El aprepitant como terapia abortiva se recomienda en pacientes que son refractarios al tratamiento estándar (sumatriptán y ondansetrón) y en aquellos que tienen un pródromo definido o una periodicidad predecible (episodio que se produce en relación con el ciclo menstrual) en el que este fármaco puede iniciarse uno o dos días antes del comienzo previsto la fase emética. Se recomienda utilizar un régimen de dosificación estándar de 125 mg, 80 mg y 80 mg en tres días consecutivos; la primera dosis debe tomarse lo antes posible en el pródromo y antes de la aparición de los vómitos.

Se realizó un ensayo clínico de aprepitant oral utilizado como tratamiento abortivo del SVC en niños y adolescentes refractarios al tratamiento convencional⁹⁷. Al cabo de 12 meses, este régimen abortivo recurrente redujo significativamente la duración de los episodios, el número de vómitos y el número de ingresos hospitalarios.

Manejo en urgencias durante la fase emética

A pesar de la profilaxis, los pacientes con SVC pueden tener ataques intermitentes de vómitos que conducen a la atención en urgencias. Una encuesta de adultos con SVC mostró que la mediana de visitas al Servicio de Urgencias por síntomas relacionados con la enfermedad era de 15 (rango: 1-200). Es relevante mencionar que a muchos pacientes se les suele otorgar un tratamiento parcialmente eficaz debido a la falta de conocimiento sobre el trastorno^{112,113}. Por ello, se recomienda que todos los pacientes con SVC tengan un plan de tratamiento individualizado para mejorar los resultados (tabla 3)¹¹⁴.

Durante la fase aguda, una combinación de antieméticos y sedación con benzodiacepinas parece ser la mejor opción, ya que estas últimas se utilizan para aliviar la ansiedad y promover el sueño. Los antihistamínicos de primera generación como la difenhidramina inyectable pueden usarse^{115,116}.

En pacientes con dolor abdominal, el analgésico de elección es el ketorolaco intravenoso. Si el dolor es severo, considerar el tratamiento con opioides. Si el dolor es refractario al tratamiento previamente mencionado, se ha descrito recientemente el uso de ketamina intravenosa en infusión¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Adicionalmente, permitir que el paciente descanse en un entorno tranquilo y oscuro, mantener una buena hidratación con soluciones cristaloides incluso cuando no haya signos de deshidratación parecen ofrecer beneficios. En conjunto, este es el enfoque preferido para terminar con la fase emética del SVC¹¹³.

Direcciones futuras

Neuromodulación

Al conocer cada vez más la fisiopatología del SVC, se han producido avances en su tratamiento. Es ampliamente conocido que el nervio vago desempeña un papel importante en la náusea, vómito y el dolor¹²⁰. Algunas de las ramas del nervio vago están situadas en el oído externo y se proyectan directamente desde el oído hasta el tronco encefálico junto con otros nervios craneales¹²¹. La estimulación auricular con neuroestimulación eléctrica transcutánea es eficaz en pacientes pediátricos con trastornos gastrointestinales del eje intestino cerebro y actualmente se encuentra aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de intestino irritable en niños. Un tratamiento típico consiste en cuatro semanas de neuroestimulación auricular con cuatro electrodos adheridos al pabellón auricular, que administra frecuencias de longitud de onda indoloras³². A últimas fechas, se evaluó la eficacia de la neuroestimulación auricular en niños con SVC. El estudio demostró disminuir el dolor abdominal, mejorar la ansiedad y el sueño¹²².

Antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Los estudios sobre migraña han demostrado que el péptido relacionado al gen de la calcitonina se libera durante un ata-

Tabla 3 Protocolo de atención para pacientes con diagnóstico de SVC en el área de urgencias

Nombre del paciente:

¿Diagnóstico previo de SVC?

Somatometría y signos vitales

FC, TA, temperatura, llenado capilar, aspecto de hidratación de mucosas, exploración física

Exámenes de laboratorio

Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, lipasa sérica

Estudios de imagen

A juicio del médico a cargo en el servicio de urgencias. Solicitarlo en caso de sospecha clínica de afección adicional o diferente a la fase emética del SVC.

Tratamiento

Soluciones cristaloides

Bolo de solución salina IV si el paciente clínicamente se encuentra con signos clínicos de deshidratación.

Hidratación de mantenimiento: solución mixta (glucosa 5%/solución salina) 3 mL/kg/hora IV en infusión continua.

Antieméticos

Ondansetrón (8 mg IV, dosis única), considera administrar cada 4-6 horas PRN.

Difenhidramina (50 mg IV, dosis única)

Metoclopramida (100 mg IV, dosis única)

Benzodiazepinas para tratar el episodio de ansiedad

Lorazepam (1-2 mg IV), considera administrar cada 4 horas PRN.

En caso de asociarse con episodio de migraña

Abortivo: sumatriptán nasal (20 mg) o administrar 6 mg vía subcutánea (presentaciones no disponibles en México).

Alternativa: administrar triptanos vía oral.

Manejo del dolor

Ketorolaco (30 mg IV, dosis única) si > 60 minutos de duración del dolor, administrar 15 mg cada 6 horas en dos ocasiones (dosis máxima 60 mg/día).

Considerar el uso de opioides en caso de dolor abdominal severo.

En casos de dolor abdominal severo refractario a manejo convencional, administrar ketamina IV en infusión continua.

SVC: síndrome de vómitos cíclicos, FC: frecuencia cardiaca, TA: tensión arterial.

Tabla adaptada de la referencia Frazier et al.¹¹⁵.

que agudo de migraña y el sumatriptán normaliza los niveles de este¹²³. Esto condujo a la producción de antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el uso de anticuerpos monoclonales contra el receptor de este péptido. Varios estudios han demostrado que son eficaces para reducir el número de días de migraña tanto episódica como crónica¹²⁴. No se ha estudiado el papel de estos agentes en el SVC, pero, dada la fisiopatología compartida, debe tenerse en cuenta para futuros proyectos.

Eficacia del tratamiento con coenzima Q10 a largo plazo en pacientes pediátricos (ensayo COENZYME)

El objetivo principal de este estudio es la comparación de la frecuencia de episodios de vómitos por año observada durante el año posterior al inicio del tratamiento con Co-Q10 con la frecuencia observada durante el año previo al inicio de este tratamiento en niños con SVC. Actualmente el ensayo se encuentra en desarrollo.

Conclusiones

El SVC es un trastorno crónico e incapacitante asociado a factores comórbidos, principalmente la migraña y el consumo de cannabinoides. El retraso en el diagnóstico del SVC es frecuente en la actualidad, por lo que el propósito de la

presente revisión es sensibilizar a la comunidad médica para su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
2. Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases, 3rd Londres: Payne and Foss; 1806.
3. Kumar N, Bashir Q, Reddy N, et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms-

- pediatric versus adult? *BMC Gastroenterol.* 2012;12:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-12-52>.
4. Sagar RC, Sood R, Gracie DJ, et al. Cyclic vomiting syndrome is a prevalent and under-recognized condition in the gastroenterology outpatient clinic. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13174, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13174>.
 5. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* 2003;143:525–31, [http://dx.doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00444-x](http://dx.doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00444-x).
 6. Chen YJ, Song X, Winer I, et al. Health care resource use and associated costs of cyclic vomiting syndrome in the United States. *Gastro Hep Advances.* 2022;1:963–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastha.2022.06.013>.
 7. Aziz I, Palsson OS, Whitehead WE, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for Rome IV functional nausea and vomiting disorders in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:878–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.020>.
 8. Nelissen LG, Koppen IJN, Follett FR, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among adolescents in Buenos Aires, Argentina. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2018;83:367–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.02.014>.
 9. Dhroove G, Saps M, Garcia-Bueno C, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Mexican schoolchildren. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82:13–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.05.003>.
 10. Chelimsky TC, Chelimsky GG. Autonomic abnormalities in cyclic vomiting syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:326–30, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31802bdeb7>.
 11. Tarbell S, Li BU. Psychiatric symptoms in children and adolescents with cyclic vomiting syndrome and their parents. *Headache.* 2008;48:259–66, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00997.x>.
 12. Lee LY, Abbott L, Mahlangu B, et al. The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1001–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e31832835638f>.
 13. Taranukha T, Charan-Suresh-Kumar V, Seamon A, et al. Depression, young age, chronic marijuana use, and inter-episodic symptoms predict psychological distress in patients with cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13245, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13245>.
 14. Venkatesan T, Levinthal DJ, Li BU, et al. Role of chronic cannabis use: cyclic vomiting syndrome vs cannabinoid hyperemesis syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13606, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13606>.
 15. Venkatesan T, Hillard CJ, Rein L, et al. Patterns of cannabis use in patients with cyclic vomiting syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1082–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.039>.
 16. Zaki EA, Freilinger T, Klopstock T, et al. Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Cephalalgia.* 2009;29:719–28, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01793.x>.
 17. Venkatesan T, Zaki EA, Kumar N, et al. Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-14-181>.
 18. Boles RG, Zaki EA, Lavenbarg T, et al. Are pediatric and adult-onset cyclic vomiting syndrome (CVS) biologically different conditions? Relationship of adult-onset CVS with the migraine and pediatric CVS-associated common mtDNA polymorphisms 16519T and 3010A. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:936–72, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01305.x>.
 19. Veenin K, Wattanasirichaigoon D, Suktitipat B, et al. Association of mitochondrial DNA polymorphisms with pediatric-onset cyclic vomiting syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10:876436, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.876436>.
 20. Ye Z, Xue A, Huang Y, et al. Children with cyclic vomiting syndrome: phenotypes, disease burden and mitochondrial DNA analysis. *BMC Gastroenterol.* 2018;18:1–8, <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-018-0836-5>.
 21. Venkatesan T, Zadornova Y, Raff H, et al. Endocannabinoid-related lipids are increased during an episode of cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1409–18, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12843>.
 22. Wasilewski A, Lewandowska U, Mosinska P, et al. Cannabinoid receptor type 1 and mu-opioid receptor polymorphisms are associated with cyclic vomiting syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:933–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.73>.
 23. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258:1946–9, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1470919>.
 24. Sharkey KA, Wiley JW. The role of the endocannabinoid system in the brain–gut axis. *Gastroenterology.* 2016;151:252–66, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.015>.
 25. Venkatesan T, Prieto T, Barboi A, et al. Autonomic nerve function in adults with cyclic vomiting syndrome: a prospective study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:1303–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01577.x>.
 26. To J, Issenman RM, Kamath MV. Evaluation of neurocardiac signals in pediatric patients with cyclic vomiting syndrome through power spectral analysis of heart rate variability. *J Pediatr.* 1999;135:363–6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70135-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70135-6).
 27. Abell TL, Adams KA, Boles R, et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:269–84, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01113.x>.
 28. Rashed H, Abell T, FAMILONI B, et al. Autonomic function in cyclic vomiting syndrome and classic migraine. *Dig Dis Sci.* 1999;44:74S–8S.
 29. Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton Neurosci.* 2006;129:3–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2006.07.009>.
 30. Hejazi R, Lavenbarg T, McCallum R. Spectrum of gastric emptying patterns in adult patients with cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:1298–302, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01584.x>.
 31. Babygiriya R, Sood M, Kannampalli P, et al. Percutaneous electrical nerve field stimulation modulates central pain pathways and attenuates post-inflammatory visceral and somatic hyperalgesia in rats. *Neuroscience.* 2017;356:11–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.012>.
 32. Krasaelap A, Sood MR, Li B, et al. Efficacy of auricular neurostimulation in adolescents with irritable bowel syndrome in a randomized, double-blind trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1987–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.012>.
 33. Kovacic K, Kolacz J, Lewis GF, et al. Impaired vagal efficiency predicts auricular neurostimulation response in adolescent functional abdominal pain disorders. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1534–8, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000753>.
 34. Sterling P. Allostasis: a model of predictive regulation. *Physiol Behav.* 2012;106:5–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.004>.
 35. McEwen BS, Gianaros PJ. Plasticidad cerebral inducida por el estrés y la alostasis. *Annu Rev Med.* 2011;65:1–15.

36. Juster R-P, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35:2-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002>.
37. Blechert J, Wilhelm FH, Meuret AE, et al. Experiential, autonomic, and respiratory correlates of CO₂ reactivity in individuals with high and low anxiety sensitivity. *Psychiatry Res.* 2013;209:566-73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.02.010>.
38. Bagal SK, Marron BE, Owen RM, et al. Voltage gated sodium channels as drug discovery targets. *Channels.* 2015;9:360-6, <http://dx.doi.org/10.1080/19336950.2015.1079674>.
39. Zamponi GW. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:19-34, <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2015.5>.
40. Yuan H, Low C-M, Moody OA, et al. Ionotropic GABA and glutamate receptor mutations and human neurologic diseases. *Mol Pharmacol.* 2015;88:203-17, <http://dx.doi.org/10.1124/mol.115.097998>.
41. Ellingsen D-M, García RG, Lee J, et al. Cyclic vomiting syndrome is characterized by altered functional brain connectivity of the insular cortex: a cross-comparison with migraine and healthy adults. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13004>.
42. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been.... *Headache.* 2015;55:885-916, <http://dx.doi.org/10.1111/head.12570>.
43. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, et al. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut.* 2004;53:1566-70, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.036350>.
44. Habboushe J, Rubin A, Liu H, et al. The prevalence of cannabinoid hyperemesis syndrome among regular marijuana smokers in an urban public hospital. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122:660-2, <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12962>.
45. Nicolson SE, Denysenko L, Mulcare JL, et al. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case series and review of previous reports. *Psychosomatics.* 2012;53:212-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2012.01.003>.
46. Benowitz NL, Rosenberg J, Rogers W, et al. Cardiovascular effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol: Autonomic nervous mechanisms. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25:440-6, <http://dx.doi.org/10.1002/cpt1979254440>.
47. Schmid K, Schönlebe J, Drexler H, et al. The effects of cannabis on heart rate variability and well-being in young men. *Pharmacopsychiatry.* 2010;43:147-50, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1248314>.
48. Yan J, Li J, Yan J, et al. Activation of μ -opioid receptors in the central nucleus of the amygdala induces hypertonic sodium intake. *Neuroscience.* 2013;233:28-43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.12.026>.
49. Beckerman MA, Ogorodnik E, Glass MJ. Acute morphine associated alterations in the subcellular location of the AMPA-GluR1 receptor subunit in dendrites of neurons in the mouse central nucleus of the amygdala: Comparisons and contrasts with other glutamate receptor subunits. *Synapse.* 2013;67:692-704, <http://dx.doi.org/10.1002/syn.21673>.
50. Wilson-Poe A, Morgan M, Aicher S, et al. Distribution of CB1 cannabinoid receptors and their relationship with mu-opioid receptors in the rat periaqueductal gray. *Neuroscience.* 2012;213:191-200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.038>.
51. Puente N, Elezgarai I, Lafourcade M, et al. Localization and function of the cannabinoid CB1 receptor in the anterolateral bed nucleus of the stria terminalis. *PLoS One.* 2010;5:e8869, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008869>.
52. Tjen-A-Looi SC, Li P, Longhurst JC. Processing cardiovascular information in the vLPAG during electroacupuncture in rats: roles of endocannabinoids and GABA. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106:1793-9, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00142.2009>.
53. Spindle TR, Bonn-Miller MO, Vandrey R. Changing landscape of cannabis: novel products, formulations, and methods of administration. *Curr Opin Psychol.* 2019;30:98-102, <http://dx.doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.04.002>.
54. Prakash C, Staiano A, Rothbaum RJ, et al. Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:684-8, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03606.x>.
55. Prakash C, Clouse RE. Cyclic vomiting syndrome in adults: clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2855-60, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01428.x.56>.
56. Patino SH, Kaur N, Azhar M, et al. Catamenial cyclic vomiting syndrome in a young adult. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:1076, <http://dx.doi.org/10.14309/01.ajg.0000710252.22688.73>.
57. Nierenburg H del C, Ailani J, Malloy M, et al. Systematic review of preventive and acute treatment of menstrual migraine. *Headache.* 2015;55:1052-71, <http://dx.doi.org/10.1111/head.12640>.
58. Shin YK, Kwon JG, Kim KY, et al. A case of cyclic vomiting syndrome responding to gonadotropin-releasing hormone analogue. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010;16:77-82, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm.2010.16.1.77>.
59. El Hassani MEM, Saad B, Mounir M, et al. Catamenial cyclic vomiting syndrome responding to oestrogen therapy: an adolescent case report. *Pan Afr Med J.* 2019;33:286, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2019.33.286.17978>.
60. Pareek N, Fleisher DR, Abell T. Cyclic vomiting syndrome: what a gastroenterologist needs to know. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2832-40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01549.x>.
61. Bhandari S, Venkatesan T. Clinical characteristics, comorbidities and hospital outcomes in hospitalizations with cyclic vomiting syndrome: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci.* 2017;62:2035-44, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-016-4432-7>.
62. Namin F, Patel J, Lin Z, et al. Clinical, psychiatric and manometric profile of cyclic vomiting syndrome in adults and response to tricyclic therapy. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:196-202, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00867.x>.
63. Fleisher DR, Gornowicz B, Adams K, et al. Cyclic vomiting syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Med.* 2005;3:1-12, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-3-20>.
64. Levinthal DJ, Romutis S, Rajalaban A, et al. Greater intolerance to uncertainty predicts poorer quality of life in adults with cyclic vomiting syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14159, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14159>.
65. Levinthal DJ. The cyclic vomiting syndrome threshold: a framework for understanding pathogenesis and predicting successful treatments. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e198, <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2016.55>.
66. Hasler WL, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Cyclic vomiting syndrome: pathophysiology, comorbidities, and future research directions. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31 Suppl 2:e13607, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.040>.
67. Levinthal DJ, Bielefeldt K. Adult cyclical vomiting syndrome: a disorder of allostatic regulation? *Exp Brain Res.* 2014;232:2541-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-014-3939-4>.

68. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31 Suppl 2:e13604, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13604>.
69. Li B, Murray RD, Heitlinger LA, et al. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr.* 1999;134:567–72, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70242-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70242-8).
70. Martin VT, Vij B. Diet and headache: part 1. Headache. 2016;56:1543–52, <http://dx.doi.org/10.1111/head.12953>.
71. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007;27:394–402, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>.
72. Lucarelli S, Corrado G, Pelliccia A, et al. Cyclic vomiting syndrome and food allergy/intolerance in seven children: a possible association. *Eur J Pediatr.* 2000;159:360–3, <http://dx.doi.org/10.1007/s004310051287>.
73. Kanagala V, Bhandari S, Taranukha T, et al. Non-Caucasian race, chronic opioid use and lack of insurance or public insurance were predictors of hospitalizations in cyclic vomiting syndrome. *Am J Hosp Med.* 2021;5, <http://dx.doi.org/10.24150/ajhm/2021.001>.
74. Li BU, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32:997–1019, [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8553\(03\)00045-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8553(03)00045-1).
75. Rosen S, Diaz R, Garacci Z, et al. Hot-water bathing improves symptoms in patients with cyclic vomiting syndrome and is modulated by chronic cannabis use. *Dig Dis Sci.* 2021;66:1153–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06343-x>.
76. Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr.* 2000;47:117–60.
77. Li BU. Managing cyclic vomiting syndrome in children: beyond the guidelines. *Eur J Pediatr.* 2018;177:1435–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-018-3218-7>.
78. Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, et al. AGA Clinical Practice Update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: expert review. *Gastroenterology.* 2023;164:484–91, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.11.034>.
79. Elder G, Harper P, Badminton M, et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis.* 2013;36:849–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-012-9544-4>.
80. Silver S, Erwin AL, Meninger S, et al. Frequency of diagnosed acute intermittent porphyria in a national health care database. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:S587–90, <http://dx.doi.org/10.14309/01.ajg.0000593636.75849.411025>.
81. Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1 α . *Cell.* 2005;122:505–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.040>.
82. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab.* 2019;128:320–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.012>.
83. Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria: biochemical and pathologic studies of the explanted liver. *Mol Med.* 2015;21:487–95, <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2015.00099>.
84. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med.* 2018;284:78–91, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12750>.
85. Cheng S, Yu E, Garacci Z, et al. Prevalence of Undiagnosed Acute Hepatic Porphyria in Cyclic Vomiting Syndrome and Overlap in Clinical Symptoms. *Dig Dis Sci.* 2023;68:2107–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-022-07756-6>.
86. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1466–79, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.059>.
87. Hejazi RA, Reddymasu SC, Namin F, et al. Efficacy of tricyclic antidepressant therapy in adults with cyclic vomiting syndrome: a two-year follow-up study. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:18–21, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181ac6489>.
88. Bhandari S, Venkatesan T. Novel treatments for cyclic vomiting syndrome: beyond ondansetron and amitriptyline. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2016;14:495–506, <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-016-0114-y>.
89. Rangan V, Ukleja A. Treatment of Cyclic Vomiting Syndrome: Is Bathing a Panacea or Is It in Hot Water? *Dig Dis Sci.* 2021;66:935–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-020-06448-3>.
90. Hejazi RA, McCallum RW. Cyclic vomiting syndrome: treatment options. *Exp Brain Res.* 2014;232:2549–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-014-3989-7>.
91. Boles RG. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10 L-carnitine and amitriptyline, a case series. *BMC Neurol.* 2011;11:1–5, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-102>.
92. Clouse RE, Sayuk GS, Lustman PJ, et al. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:44–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.004>.
93. Olmez A, Köse G, Turanlı G. Cyclic vomiting with generalized epileptiform discharges responsive to topiramate therapy. *Pediatr Neurol.* 2006;35:348–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.06.014>.
94. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother.* 2005;39:77–85, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1E242>.
95. Van-Laere K, De Hoon J, Bormans G, et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:243–50, <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2012.62>.
96. Deepalakshmi M, Arun K, Ahuja S. Grapefruit and medications may be a deadly mix—an overview. *J Pharm BioSci.* 2014;3:80–4.
97. Cristofori F, Thapar N, Saliakellis E, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant in children with cyclical vomiting syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:309–17, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12822>.
98. Montagna P, Sacquegna T, Martinelli P, et al. Mitochondrial abnormalities in migraine. Preliminary findings. *Headache.* 1988;28:477–80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.1988.hed2807477.x>.
99. Boles RG, Williams JC. Mitochondrial disease and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1035–107.
100. Sparaco M, Feleppa M, Lipton R, et al. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia.* 2006;26:361–72, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x>.
101. Boles RG, Lovett-Barr MR, Preston A, et al. Treatment of cyclic vomiting syndrome with co-enzyme Q10 and amitriptyline, a retrospective study. *BMC Neurol.* 2010;10:1–5, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-10-10>.
102. Hershey AD, Powers SW, LeCates S, et al. Effectiveness of nasal sumatriptan in 5-to 12-year-old children. *Headache.* 2001;41:693–7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.041007693.x>.

103. Moran J. Adult abdominal migraine and sumatriptan: a case report. *Ir Med J*. 1998;91:215–6.
104. Kakisaka Y, Wakusawa K, Haginoya K, et al. Efficacy of sumatriptan in two pediatric cases with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: does the mechanism overlap that of migraine? *J Child Neurol*. 2010;25:234–7, <http://dx.doi.org/10.1177/0883073809336875>.
105. Calhoun AH, Pruitt AP. Injectable sumatriptan for cyclic vomiting syndrome in adults: a case series. *Headache*. 2014;54:1526–30, <http://dx.doi.org/10.1111/head.12444>.
106. Okumura T, Ohhira M, Kumei S, et al. An adult patient with cyclic vomiting syndrome successfully treated with oral sumatriptan. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:292–3, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.372>.
107. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989;25 Suppl 1:S21–4.
108. Kohler DR, Goldspiel BR. Ondansetron: a serotonin receptor (5-HT₃) antagonist for antineoplastic chemotherapy-induced nausea and vomiting. *DICP*. 1991;25:367–80, <http://dx.doi.org/10.1177/106002809102500408>.
109. Pritchard JF. Ondansetron metabolism and pharmacokinetics. *Semin Oncol*. 1992;19:9–15.
110. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007;15:1023–33, <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-006-0186-7>.
111. Larijani GE, Gratz I, Afshar M, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting with ondansetron: a randomized, double-blind comparison with placebo. *Anesth Analg*. 1991;73:246–9.
112. Venkatesan T, Tarbell S, Adams K, et al. A survey of emergency department use in patients with cyclic vomiting syndrome. *BMC Emerg Med*. 2010;10:1–5, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-227X-10-4>.
113. Li BU. Treating cyclic vomiting syndrome in the emergency department: sooner appears better. *J Pediatr*. 2021;232:12–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.066>.
114. Pope D, Fernandes CM, Bouthillette F, et al. Frequent users of the emergency department: a program to improve care and reduce visits. *CMAJ*. 2000;162:1017–20.
115. Frazier R, Li BU, Venkatesan T. Diagnosis and management of cyclic vomiting syndrome: a critical review. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:1157–67, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002216>.
116. Kovacic K, Li BU. Cyclic vomiting syndrome: A narrative review and guide to management. *Headache*. 2021;61:231–43, <http://dx.doi.org/10.1111/head.14073>.
117. Ahuja AC, Kingsley MJ, Diabie C, et al. Ketamine as a novel abortive therapy for cyclic vomiting syndrome attacks. *Gastroenterology*. 2018;154:S-558–9.
118. Cheung F, Doherty SM, Tatara AW. Ketamine in refractory cyclic vomiting syndrome: a case report and review of literature. *J Pharm Pract*. 2022;35:805–10, <http://dx.doi.org/10.1177/08971900211000684>.
119. Carpenter A, Levinthal DJ, Binion DG, et al. Improvement of cyclic vomiting syndrome with outpatient ketamine infusions. *Case Rep Gastroenterol*. 2021;15:9–16, <http://dx.doi.org/10.1159/000510933>.
120. Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Nguyen L. Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain Manag*. 2021;11:89–96, <http://dx.doi.org/10.2217/pmt-2020-0067>.
121. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation at the interface of brain–gut interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9:a034199, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a034199>.
122. Karrento K, Zhang L, Conley W, et al. Percutaneous electrical nerve field stimulation improves comorbidities in children with cyclic vomiting syndrome. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1203541, <http://dx.doi.org/10.3389/fpain.2023.1203541>.
123. Edvinsson L, Ho TW. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics*. 2010;7:164–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurt.2010.02.004>.
124. Urits I, Jones MR, Gress K, et al. CGRP antagonists for the treatment of chronic migraines: a comprehensive review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23:29, <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-019-0768-y>.