

PREVALENCIA DE NÁUSEAS Y VÓMITOS DEL EMBARAZO EN LA CONSULTA DE GINECOLOGÍA



Prevalencia de náuseas y vómitos del embarazo en la consulta de ginecología
Autores: Elías Ortiz Molina, Valentín Rodrigo Álvaro y Javier García González



Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro, o de otro tipo, sin la autorización por escrito del titular del copyright.

© SEGO
Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Paseo de la Habana 190, bajo.
28036 Madrid
sego@sego.es
www.sego.es

Diciembre de 2022
Ejemplar gratuito
ISBN: 978-84-09-42505-1
Depósito legal: M-29570-2022

1. INTRODUCCIÓN

Las náuseas con o sin vómitos son comunes al principio del embarazo, con una prevalencia de hasta el 90% de los embarazos. Los vómitos intensos que provocan hipovolemia y pérdida de peso se denominan hiperémesis gravídica y ocurren con poca frecuencia. Los síntomas generalmente se resuelven a medida que avanza el embarazo, independientemente de la gravedad y la necesidad de terapia médica.

El manejo de las embarazadas con náuseas y vómitos del embarazo (NVE) depende de la gravedad de los síntomas, el impacto que generen sobre su salud y calidad de vida y la seguridad del tratamiento, tanto para ellas como para el feto. Los enfoques de tratamiento varían ampliamente e incluyen medidas conservadoras (cambios en la dieta y estilo de vida), medicamentos y hospitalización para fluidos parenterales y terapias en pacientes con hipovolemia o hiperémesis gravídica que no respondan al tratamiento ambulatorio. La nutrición enteral o parenteral puede ser necesaria para aquellas pacientes con pérdida de peso persistente a pesar de estas intervenciones, aunque esto es poco frecuente.

La evaluación y el objetivo con las mujeres que presentan náuseas y/o vómitos son:

- Determinar la frecuencia, la gravedad y el impacto de la enfermedad: náuseas solas, vómitos sin hipovolemia o vómitos con hipovolemia. Estas designaciones se refieren al problema principal de la embarazada, ya que en ocasiones son arbitrarias y la frecuencia de los vómitos suele variar de un día a otro.
- Reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida a través de cambios en la dieta y el estilo de vida, seguidos del inicio del tratamiento con medicamentos si es necesario.
- Prevenir las complicaciones graves de los vómitos persistentes como pueden ser la hipovolemia, las deficiencias vitamínicas y la pérdida extrema de peso.
- Minimizar los efectos fetales del tratamiento farmacológico materno.
- Corregir la hipovolemia y las anomalías electrolíticas si las hubiera.

La intervención temprana y el tratamiento de las embarazadas con síntomas leves y moderados puede prevenir la progresión a una enfermedad grave, ya que una vez que progresan las náuseas y vómitos pueden volverse más difíciles de controlar (1).

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Proporcionar una descripción general de las náuseas y vómitos durante el embarazo, conociendo el perfil de la paciente, la evolución de la patología, su frecuencia y el abordaje terapéutico por medio de los resultados de una encuesta realizada a los miembros de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

2.2. OBJETIVO SECUNDARIO

Revisar la evidencia científica actual sobre el manejo de las náuseas y vómitos del embarazo y discutir la efectividad y seguridad de las opciones farmacológicas y no farmacológicas disponibles.

3. MANEJO CLÍNICO

Hay tratamientos seguros y efectivos disponibles para casos más severos. Los casos leves de NVE pueden resolverse con cambios en el estilo de vida y la dieta. La percepción de la mujer sobre la gravedad de sus síntomas juega un papel fundamental en la decisión sobre cuándo y cómo tratar. Las náuseas y los vómitos del embarazo deben distinguirse de las náuseas y los vómitos relacionados con otras causas.

A continuación, describiremos el manejo clínico con las diferentes medidas dietéticas y farmacológicas (Fig. 1), realizando una división entre las pacientes cuyo síntoma principal son las náuseas o los vómitos sin hipovolemia. En la figura 1 se incluye también el manejo de aquellas pacientes que presentan vómitos e hipovolemia.

Continuaremos el régimen de medicación que ha sido eficaz hasta que la paciente esté completamente asintomática (sin náuseas ni vómitos) durante al menos una semana. En ese momento, suspendemos los medicamentos y veremos cómo responden. Si reaparecen las náuseas y los vómitos, retomaremos la terapia. La mayoría de las pacientes tendrán una resolución de las náuseas y los vómitos entre las semanas 16 y 20 de gestación y podrán suspender sus medicamentos. Algunas mujeres requerirán continuar con el tratamiento más allá de las 20 semanas.

3.1. SOLO NÁUSEAS

Para las embarazadas cuyo síntoma principal son las náuseas el enfoque de tratamiento inicial

incluye el asesoramiento sobre los cambios en la dieta y el estilo de vida, así como evitar los desencadenantes. El jengibre y/o la piridoxina o la combinación de doxilamina y piridoxina son terapias iniciales recomendadas si los síntomas no mejoran (Fig. 1).

a) Cambios en la dieta

COMIDAS. Se recomienda a las pacientes con náuseas que coman antes o tan pronto como sientan hambre para evitar tener el estómago vacío, lo que puede agravar las náuseas (2). Un pequeño picoteo o *snack* antes de levantarse de la cama por la mañana y durante la noche también puede ser útil, como por ejemplo galletas saladas.

Las comidas deben consumirse lentamente y en pequeñas cantidades, cada una o dos horas para evitar tener el estómago demasiado lleno, lo que también puede agravar las náuseas en algunas mujeres (3).

Las gestantes deben conocer qué alimentos toleran mejor y cuáles les desencadenan las náuseas. Los cambios dietéticos que ayudan a algunas mujeres incluyen eliminar el café y los alimentos picantes, olorosos, altos en grasas, ácidos o muy dulces, y en su lugar consumir comidas que son predominantemente proteicas, saladas, bajas en grasa, suaves y/o secas (por ejemplo: nueces, galletas saladas, cereales o tostadas). Tomar caramelos de menta puede reducir las náuseas posprandiales (4).

Sin embargo, **la evidencia de alta calidad de los componentes dietéticos óptimos para reducir las náuseas es escasa**, y se basa principalmente en pruebas anecdóticas transmitidas durante el último siglo. El consumo de comida con predominio de proteínas puede ser más útil y se asoció con disminuciones cuantificables de las náuseas en un estudio (5).

Las pacientes cuyos síntomas están relacionados con el retraso en el vaciamiento gástrico deberían mejorar con una dieta que consista en sólidos y líquidos bajos en grasas, ya que el estómago vacía estos alimentos más fácilmente. Sin embargo, se desconoce hasta qué punto el vaciado gástrico explica los síntomas en pacientes con náuseas durante el embarazo.

LÍQUIDOS. Se recomienda a las pacientes que consuman líquidos al menos 30 minutos antes o después de los alimentos sólidos para minimizar el efecto de tener el estómago lleno (3). Los líquidos se toleran mejor si están fríos, son claros y carbonatados o ácidos (por ejemplo, tomar *ginger ale*, limonada o helados líquidos) y se toman en pequeñas cantidades. Usar una pajita o tomarlos en

recipientes muy pequeños a veces ayuda. Algunas embarazadas describen que los líquidos aromáticos, como el limón, la menta o el té de menta, son más tolerables y útiles para reducir las náuseas.

Se pueden usar pequeños volúmenes de bebidas deportivas de reemplazo de electrolitos, si se toleran, para reemplazar tanto los líquidos como los electrolitos.

b) Evitar los desencadenantes

Junto con los cambios en la dieta, evitar los desencadenantes ambientales es una intervención clave para reducir la NVE (4). Los ejemplos de algunos factores desencadenantes incluyen habitaciones congestionadas, olores (como por ejemplo algunos perfumes, productos químicos, comidas o humos) (6), calor, humedad, ruido y movimiento visual o físico (por ejemplo luces parpadeantes o la conducción) (7).

Acostarse poco después de comer y acostarse sobre el lado izquierdo son factores potencialmente agravantes adicionales, porque estas acciones pueden retrasar el vaciamiento gástrico (3). Cambiar rápidamente de posición y no descansar o dormir lo suficiente también pueden agravar los síntomas (8).

Los alimentos sólidos fríos se toleran mejor que los alimentos sólidos calientes porque tienen menos olor y requieren menos tiempo de preparación (es decir, una exposición más corta al desencadenante si las pacientes están preparando su propia comida) (3).

Cepillarse los dientes después de una comida, escupir saliva y enjuagarse la boca con frecuencia también puede ser útil (4). Cambiar a una pasta de dientes diferente puede ayudar a aquellas para quienes la pasta de dientes con sabor fuerte es un desencadenante.

Podría valorarse la suspensión o el cambio de suplemento de hierro hasta que los síntomas desaparezcan, ya que el hierro causa irritación gástrica y puede provocar náuseas y vómitos (9). Tomar vitaminas prenatales antes de acostarse con una pequeña cantidad de comida, en lugar de por la mañana o con el estómago vacío, también puede ser útil (10). Algunas pacientes pueden encontrar que los medicamentos masticables se toleran mejor que los comprimidos o cápsulas.

c) Jengibre

Sugerimos que las pacientes con náuseas intenten consumir alimentos que contengan jengibre (por ejemplo, raíz de jengibre, té de jengibre o alimentos o bebidas que lo contengan). Una dosis común que se puede prescribir

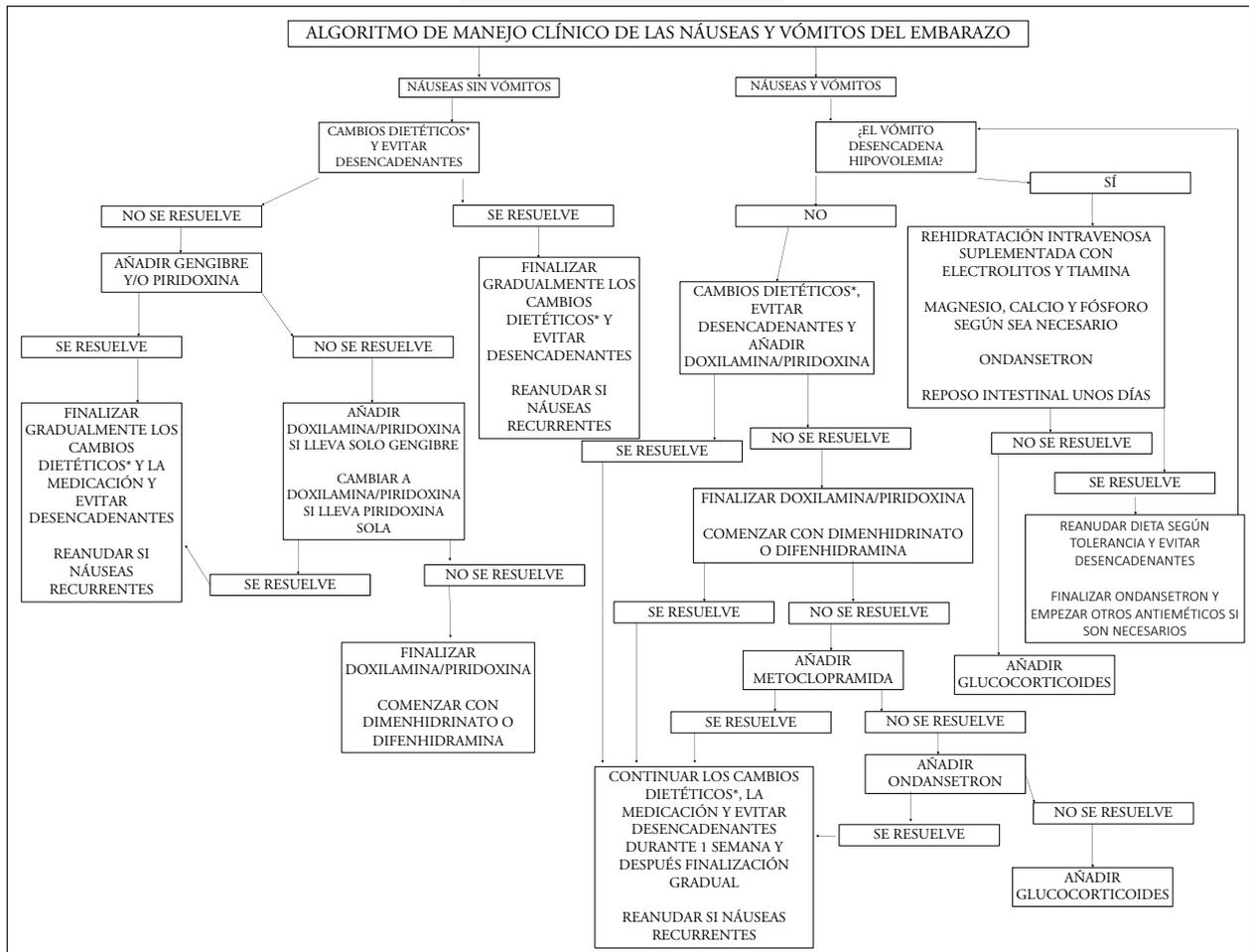


Fig. 1. *Coma pequeñas cantidades de alimentos cada una o dos horas para evitar tener el estómago lleno o vacío. Puede ser útil eliminar los alimentos picantes, malolientes, ricos en grasas, ácidos y muy dulces, y sustituirlos por alimentos ricos en proteínas, salados, bajos en grasas, suaves y/o secos. Los líquidos deben consumirse al menos 30 minutos antes o después de los alimentos sólidos para minimizar el efecto de tener el estómago lleno. Los líquidos se toleran mejor si son fríos, claros y carbonatados o ácidos. Evite acostarse después de comer.

es de 1 a 1,5 g por vía oral cada 24 horas. Se han utilizado también dosis de 0,5 a 2,5 g por vía oral durante 24 horas y parecen ser seguras (11). En metanálisis de ensayos aleatorios (que incluyeron a más de 1.000 participantes) el jengibre mejoró las náuseas en comparación con el placebo, pero no redujo significativamente los vómitos (12,13).

d) Farmacoterapia inicial

MONOTERAPIA CON PIRIDOXINA (VITAMINA B6). La piridoxina puede mejorar las náuseas, tiene un buen perfil de seguridad con efectos secundarios mínimos y es fácil de obtener; por lo tanto, generalmente comenzaremos con piridoxina como tratamiento inicial.

Como agente único, la dosis recomendada de piridoxina es de 10 a 25 mg por vía oral cada 6 a 8 horas. La dosis máxima de tratamiento sugerida para embarazadas es de 200 mg/día. Se ha informado neuropatía sensorial con la ingesta crónica de piridoxina en dosis > 500 mg/día

(14), pero las dosis acumulativas de hasta 500 mg/día parecen ser seguras para las pacientes (15). Los datos obtenidos en humanos sobre la seguridad fetal en dosis altas son limitados pero tranquilizadores. Un estudio observacional de 96 pacientes embarazadas en el primer trimestre con una ingesta de piridoxina > 50 mg/día (dosis media 132 mg/día, rango de 50 a 510 mg/día) y 96 embarazos de control no encontró asociación con malformaciones fetales importantes (16). La piridoxina de 100 mg/kg no fue teratogénica en estudios con animales (17).

Las revisiones sistemáticas de ensayos aleatorizados y/o controlados informaron de que la piridoxina sola mejora las náuseas leves a moderadas, pero no reduce significativamente los vómitos (18-20). Se desconoce el mecanismo del efecto terapéutico. Las hipótesis incluyen la prevención/tratamiento de la deficiencia de vitamina B6, propiedades antieméticas intrínsecas y/o sinergia con las propiedades antieméticas de los antihistamínicos (21). Aunque los niveles de

vitamina B6 disminuyen a medida que avanza la gestación, no existe una correlación comprobada entre los niveles maternos de vitamina B6 y la incidencia o gravedad de las náuseas.

DOXILAMINA-PIRIDOXINA. Recomendamos la combinación doxilamina-piridoxina cuando el tratamiento de las náuseas con piridoxina sola no logra mejorar los síntomas. Las formulaciones de doxilamina-piridoxina están disponibles con varios nombres en todo el mundo. En España el nombre comercial es *Cariban*®.

La prescripción recomendada comienza con 2 cápsulas de liberación modificada (cada cápsula contiene 10 mg de doxilamina y 10 mg de piridoxina) a la hora de acostarse (22,23). La dosis puede aumentarse a cuatro cápsulas a lo largo del día, según sea necesario, para las náuseas más intensas (un comprimido por la mañana, un comprimido a media tarde, dos comprimidos a la hora de acostarse).

En otros países también está disponible una tableta de liberación prolongada que contiene 20 mg de succinato de doxilamina y 20 mg de piridoxina. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo encontró que la preparación combinada de 10 mg de succinato de doxilamina y 10 mg de piridoxina administrada en dosis de dos a cuatro cápsulas diarias no se asoció con un mayor riesgo de ningún evento adverso y fue bien tolerada por las pacientes con NVE (24).

e) Otras intervenciones

ACUPUNTURA, ACUPRESIÓN O ACUESTIMULACIÓN. Las muñequeras de acupresión P6 no requieren receta médica y se han convertido en una intervención autoadministrada popular (25). En una revisión sistemática de ensayos aleatorizados de intervenciones para las náuseas y los vómitos al principio del embarazo, una muñequera de acupresión o acupuntura P6 no fue significativamente más eficaz que el placebo (26). Una razón para su uso puede ser que se ha observado un fuerte efecto placebo en pacientes que reciben terapia simulada (27–29). La acupresión y la acupuntura no se han asociado con ningún efecto adverso sobre el resultado del embarazo y pueden ayudar a algunas pacientes, incluso si se trata de un efecto placebo.

Se ha informado que la HIPNOSIS es útil en algunas pacientes (30).

La mayoría de los otros enfoques de MEDICINA ALTERNATIVA no se han estudiado rigurosamente en cuanto a eficacia o seguridad, y deben evitarse por este motivo. Por ejemplo, en 2009, la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. notificó a los profesionales de la sa-

lud y a las mujeres embarazadas o lactantes que evitaran consumir Nzu, un remedio tradicional africano para las náuseas matutinas, debido a los posibles riesgos para la salud, debido a los altos niveles de plomo y arsénico, un problema que ha sido informado por otras entidades (31). Además, no existen ensayos bien diseñados que demuestren la seguridad y eficacia de los aceites esenciales, aunque se han publicado estudios de baja calidad.

EL USO DE CANNABIS O MARIHUANA. Durante el embarazo ha ido en aumento, y las mujeres embarazadas informan cada vez más que lo usan para aliviar los síntomas de la NVE (32). Aunque el cannabis se ha utilizado para mitigar las náuseas y los vómitos en personas que no están embarazadas, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, así como las autoridades de salud pública, recomiendan aconsejar a las mujeres embarazadas y a las que estén considerando quedarse embarazadas que eviten su consumo para tratar las náuseas, ya que existen preocupaciones sobre la seguridad para el feto (33).

LA PSICOTERAPIA puede ser una terapia complementaria útil, especialmente si se identifican las fuentes psicológicas de la ansiedad, y poder de esta forma reducir la angustia causada por las náuseas, el embarazo y otros eventos coincidentes (34,35).

3.2. MANEJO DEL VÓMITO SIN HIPOVOLEMIA

a) Abordaje inicial

En este grupo se incluirán a las pacientes cuyo síntoma principal son los vómitos, pero que no tienen hipovolemia (cansancio, mareos posturales, sed, taquicardia, disminución del volumen y de la frecuencia de diuresis, capaces de retener algunos líquidos) y los resultados de las pruebas de laboratorio sean normales o casi normales. Un enfoque razonable en estas mujeres es comenzar con cambios en la dieta y evitar los desencadenantes, así como el uso de doxilamina-piridoxina.

b) Terapia farmacológica escalonada

También podremos ofrecer medicamentos adicionales que se ha informado que son efectivos y tienen un buen perfil de seguridad materno-fetal. Si la doxilamina-piridoxina es ineficaz, entonces añadimos otros medicamentos en una progresión gradual, ya que una combinación de medicamentos puede ser eficaz (Fig. 1) (36). Por lo general, comenzamos con un medicamento

durante una semana para determinar si las náuseas y los vómitos están mejorando. Si los síntomas persisten, añadimos otra clase de medicamento al régimen existente; sin embargo, si la paciente experimenta efectos secundarios, lo reemplazamos por otro medicamento.

Las pacientes que vomitan la mayoría de los alimentos y líquidos requieren una evaluación frecuente, incluso diaria, de su estado médico y de su respuesta al tratamiento. El tratamiento ambulatorio puede ser apropiado para aquellas pacientes con síntomas graves que prefieran evitar el ingreso, siempre que estén disponibles un seguimiento intensivo y un tratamiento diario con líquidos intravenosos y medicamentos inyectables, si es necesario (37). En caso de cambios en la hipovolemia importante o que presenten anomalías electrolíticas serán ingresadas.

Históricamente las mujeres embarazadas han sido excluidas de la mayoría de los ensayos clínicos de medicamentos. Por lo tanto, solo hay datos limitados sobre mujeres embarazadas para respaldar la seguridad y eficacia de los medicamentos utilizados para tratar las náuseas y los vómitos. Varios artículos han demostrado que la terapia antiemética es más eficaz que el placebo y no aumenta la incidencia de anomalías congénitas (20,26,36,38,39). Sin embargo, hay poca evidencia de ensayos comparativos bien diseñados que muestren una clara superioridad de un medicamento sobre otro. Por lo tanto, se recomienda que los perfiles de seguridad, la tolerancia de la paciente y el coste del medicamento se consideren en la elección del manejo farmacoterapéutico (40).

b.1) Añadir un antihistamínico (antagonistas H1)

Si la doxilamina-piridoxina no ha sido efectiva, debe suspenderse antes de comenzar con un antihistamínico diferente. Sugerimos los siguientes antihistamínicos como agentes de segunda línea para pacientes que están vomitando. Comenzamos con estos medicamentos porque tienen menos efectos secundarios maternos o un perfil de seguridad fetal más estudiado en comparación con otros medicamentos. Sin embargo, los antihistamínicos deben evitarse en pacientes que toman ondansetrón u otros fármacos que prolongan el intervalo QT.

El dimenhidrinato, la meclozina y la difenhidramina son los antihistamínicos que se han estudiado más extensamente para el tratamiento de la NVE.

La eficacia de los antihistamínicos se ilustró en un análisis de datos agrupados de ensayos

controlados que encontraron que el uso de estos agentes redujo significativamente las náuseas y los vómitos relacionados con el embarazo (riesgo relativo [RR] 0,34, índice de confianza [IC] del 95%: 0,27-0,43); sin embargo, estos estudios utilizaron una variedad de antihistamínicos y midieron diferentes resultados (38).

La seguridad de los antihistamínicos se afirmó en un metanálisis que examinó la asociación entre el uso de antihistamínicos histamina 1 [H1] y las malformaciones importantes (41). Esta revisión de 37 estudios controlados, incluidas casi 50.000 exposiciones en el primer trimestre, encontró que el riesgo de malformaciones importantes era similar en embarazos expuestos y no expuestos (estudios de cohortes: razón de probabilidad odd ratio [OR] 1,07, IC del 95 %: 0,98-1,16; caso y control estudios: OR 1,05, IC 95%: 0,90-1,23).

El mecanismo principal de los antihistamínicos en el tratamiento de la NVE es la inhibición directa de la histamina en el receptor H1; el mecanismo secundario es un efecto indirecto sobre el sistema vestibular al disminuir la estimulación del centro del vómito. Además, estos agentes inhiben el receptor muscarínico que puede mediar en la respuesta emética.

Los efectos secundarios comunes de los antihistamínicos incluyen sedación, boca seca, mareos y estreñimiento.

- El dimenhidrinato y la difenhidramina se pueden administrar de 25 a 50 mg por vía oral cada 4 a 6 horas según sea necesario.
- La meclozina se puede administrar 25 mg por vía oral cada 4-6 horas según se necesite.

b.2) Añadir un antagonista de la dopamina

Se pueden usar varios tipos de antagonistas de los receptores de la dopamina para el tratamiento de la NVE. Las dos clases principales son las benzamidas (metoclopramida) y las fenotiazinas (prometazina).

En un metanálisis de seis estudios de cohortes que incluyeron un total de más de 33.000 exposiciones a metoclopramida en el primer trimestre y más de 373.000 controles no expuestos, el riesgo de anomalías congénitas importantes no aumentó significativamente en los lactantes expuestos (OR 1,14, IC del 95 %: 0,93-1,38) (42). Estos datos son tranquilizadores pero están sujetos a varias limitaciones, incluida la incapacidad de confirmar la exposición real a la metoclopramida (a diferencia de las recetas dispensadas) y los resultados limitados a los recién nacidos vivos.

En cuanto a la prometazina, la seguridad fetal y la eficacia materna en el alivio de las náuseas y los vómitos se informaron en estudios que incluyeron un gran número de pacientes (38, 43-45). Las desventajas incluyen posible sedación materna y riesgo de reacciones distónicas. Estos riesgos son elevados en condiciones de uso prolongado y dosis altas. El uso de prometazina parece disminuir el umbral convulsivo, lo que puede ser importante en pacientes con trastornos convulsivos o al final del embarazo en pacientes con preeclampsia.

El uso de estos medicamentos se basa en la observación de que los mecanismos dopaminérgicos están involucrados en la regulación de la motilidad gastrointestinal. En el estómago, los agonistas de los receptores de dopamina inhiben la motilidad gástrica, mientras que los antagonistas de los receptores de dopamina estimulan la motilidad y el vaciado gástrico y, por lo tanto, tienen efectos antieméticos. El bloqueo de los receptores de dopamina (2) también parece bloquear la señalización emética.

- La dosis de la metoclopramida es de 5 a 10 mg por vía oral, intravenosa o intramuscular cada 6 a 8 horas.
- La vía de administración más segura y preferida de la prometazina es por vía oral o rectal, de 12,5 a 25 mg cada cuatro horas.

En ensayos aleatorizados que evaluaron la eficacia en pacientes con hiperémesis, la metoclopramida de 10 mg fue tan eficaz como la prometazina 25 mg y el ondansetrón de 4 mg (46).

b.3) Añadir un antagonista de la serotonina

El ondansetrón, el granisetron y el dolasetron son antagonistas selectivos del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT₃). Esta clase de medicamentos tiene un perfil favorable de eficacia y seguridad en personas no embarazadas con náuseas y vómitos de diversas etiologías y gravedades.

El uso de ondansetrón en el embarazo es controvertido. Individualizamos su uso, valorando los riesgos y beneficios durante el embarazo. Aconsejamos a las pacientes embarazadas sobre los datos disponibles y el posible pequeño riesgo asociado de anomalías cardiovasculares. Se recomienda probar una combinación de dos medicamentos orales que no hayan tenido éxito antes de iniciar el ondansetrón oral en embarazadas de menos de 10 semanas de gestación (1). La Agencia Europea del Medicamento y el Servicio de Información de Teratología del Reino Unido recomiendan evitarlo durante el primer

trimestre o usarlo como terapia de segunda línea, debido a un posible pequeño aumento en el riesgo de fisuras orales y posiblemente defectos del tabique ventricular.

El ondansetrón 4 mg se puede tomar por vía oral o intravenosa mediante una inyección en bolo cada 8 horas, según sea necesario. La dosis se aumenta si fuera necesario, pero se limita a menos de 8 mg/dosis.

La NVE y la hiperémesis gravídica son usos comunes fuera de la ficha técnica del ondansetrón. En un pequeño ensayo aleatorizado el uso de ondansetrón produjo reducciones clínicamente significativas, tanto de las náuseas como de los vómitos en comparación con la combinación doxilamina y piridoxina (47).

Hay datos limitados en humanos sobre la seguridad de granisetron y dolasetron durante el embarazo, los estudios en animales no mostraron efectos adversos en el embarazo.

b.4) Terapia adyuvante

AGENTES REDUCTORES DE ÁCIDO. Los medicamentos reductores de ácido se pueden usar como terapia complementaria. En pacientes con acidez estomacal y/o reflujo ácido y NVE, un estudio observacional encontró que la farmacoterapia reductora de ácido combinada con terapia antiemética resultó en una mejora significativa en los síntomas y el bienestar de tres a cuatro días después de comenzar el tratamiento (48). En muchas pacientes con NVP significativa, la capacidad de determinar si el reflujo ácido es o no un factor contribuyente puede ser difícil. Como resultado, a menudo comenzamos la terapia profiláctica con un agente reductor de ácido en estas pacientes.

Los antiácidos que contienen aluminio o calcio son seguros para las pacientes embarazadas y son preferibles a los que contienen bismuto o bicarbonato, que pueden tener efectos fetales o neonatales adversos (49).

La mayor experiencia con la terapia supresora de ácido farmacológica en pacientes embarazadas ha sido con los antagonistas de los receptores H₂ cimetidina y ranitidina, que parecía tener un buen perfil de seguridad materno-fetal; sin embargo, en 2020, la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. solicitó a los fabricantes que retiraran todos los productos de ranitidina del mercado de inmediato porque algunos productos de ranitidina contenían el contaminante N-nitrosodimetilamina (NDMA), un probable carcinógeno humano.

GABAPENTINA. En un ensayo aleatorizado doble ciego que comparó un ciclo de siete días

de gabapentina oral (1.800 a 2.400 mg/d) con un comparador activo (ondansetrón oral 24 a 32 mg/d o metoclopramida oral 45 a 60 mg/d) en 21 pacientes con hiperémesis gravídica médicamente refractaria que requerían hidratación intravenosa, el tratamiento con gabapentina dio como resultado una disminución del 52% mayor en las puntuaciones totales de náuseas y emesis (50). Se necesitan más estudios sobre la seguridad y la eficacia de la gabapentina antes de poder recomendarla.

4. ENCUESTA

4.1. MÉTODOS

Se desarrolló una línea de trabajo basada en el envío de una encuesta, previamente diseñada, vía correo electrónico a todos los socios miembros de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Las preguntas de la encuesta siguieron una formulación PICO que permitieran plantear cuestiones estructuradas y dar respuesta a las investigaciones en el ámbito clínico sobre las náuseas y vómitos durante el embarazo. La encuesta se realizó mediante un cuestionario CAWI (*Computer Assisted Web Interviewing*). Todos los cálculos se han realizado con Microsoft Excel, versión 16.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de los datos. Las variables categóricas se han descrito por medio de sus frecuencias absoluta y relativa. Las variables continuas se han descrito mediante media, desviación estándar, o mediana, percentiles 25 y 75, incluyendo el número total de valores válidos.

El primer paso consistió en identificar los cuatro componentes principales: problema o paciente (P), intervención a analizar (I), comparación (C) y resultados (O de *outcomes*). Después se clasificaron las preguntas por orden de relevancia y orden de frecuencia y terapia médica realizada.

Dicha encuesta contenía cuestiones acerca de la información personal del profesional sanitario: su edad, sexo y si ejercía a nivel público, privado o ambos, además de las siguientes preguntas con respuesta múltiple:

- *¿Pregunta sistemáticamente a las pacientes acerca de las náuseas y vómitos en la primera mitad del embarazo?*
- *¿En qué momento de la gestación la paciente empieza a referir náuseas y vómitos?*
- *¿Hasta cuándo presentan este cuadro de náuseas y vómitos del embarazo?*

- *Mayoritariamente, ¿cómo es la patología con la que cursan en el momento de la consulta: náuseas, vómitos o náuseas y vómitos?*
- *¿En qué momento del día aparece la sintomatología?*
- *Indique la frecuencia con la que utiliza las siguientes medidas terapéuticas: medidas higiénico-dietéticas, tratamiento farmacológico, apoyo psicológico y acupresión.*
- *¿En qué momento prescribe el tratamiento farmacológico?*
- *¿Cuál es su tratamiento farmacológico de primera elección para las náuseas y vómitos del embarazo?*
- *Indique los factores clave en la decisión de su tratamiento farmacológico de primera línea.*
- *¿Considera alguna otra alternativa como tratamiento de segunda línea? Indique cuál.*
- *¿En qué casos utiliza el tratamiento de segunda línea?*
- *Para su tratamiento de primera línea, ¿cuál es la pauta posológica que utiliza mayoritariamente?*
- *¿Indica además otras pautas posológicas en su tratamiento de primera línea? Indique cuál.*
- *¿En base a qué criterio elige la pauta posológica?*
- *¿Durante cuánto tiempo prescribe el tratamiento de primera línea?*
- *¿Qué beneficio percibe principalmente en la paciente tras la administración del tratamiento farmacológico de primera línea?*

4.2. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 335 respuestas a la encuesta. En cuanto a la información relativa al especialista, el 34% de los encuestados tenía una edad comprendida entre los 30-40 años, el 20% entre 41-50 años y el 31% entre 51-65 años. El 72% se trataba de profesionales del sexo femenino y el 44% ejercía la especialidad a nivel público.

En cuanto a la cuestión *¿Pregunta sistemáticamente a las pacientes acerca de las náuseas y vómitos en la primera mitad del embarazo?*, el 52,8% contestó "siempre" y el 30,7% contestó "frecuentemente".

A la pregunta *¿En qué momento de la gestación la paciente empieza a referir náuseas y vómitos?* Antes de la semana 4, el 62% contestó "muy poco"; entre las semanas 4-6, el 57% contestó también "muy poco"; entre las semanas 7-9, el 56% con-

testó "frecuente" y entre las semanas 10-12, el 62% contestó "frecuente".

A la pregunta *¿Hasta cuándo presentan este cuadro de náuseas y vómitos del embarazo?* Hasta la semana 8, el 46,8% contestó "muy poco" y hasta las semanas 9-12 el 56,4% contestó "frecuente".

A la pregunta *Mayoritariamente, ¿cómo es la patología con la que cursan en el momento de la consulta?* El 52,2% contestó "solo náuseas"; el 47,4% contestó "náuseas y vómitos" y tan solo 1 encuestado contestó "solo vómitos". Del 52,2% que contestó "solo náuseas", el 73% indicó que se trataban de náuseas de grado moderado. Del 47,4% que contestó "náuseas y vómitos", el 50% indicó que se trataba de un grado moderado y el otro 50% indicó que se trataba de un grado leve. El encuestado que contestó "solo vómitos" indicó que se trataba de un grado moderado.

A la pregunta *¿En qué momento del día aparece la sintomatología?* El 78,2% de los encuestados contestó "a lo largo de todo el día", el 19,7% contestó "solo por la mañana", 4 personas contestaron "solo por la tarde" y 3 personas "solo por la noche".

A la hora de indicar la frecuencia con la que utilizan las diferentes opciones terapéuticas, las medidas higiénico-dietéticas fueron utilizadas "siempre" en el 91,3%, el tratamiento farmacológico fue utilizado "frecuentemente" por el 80% de los encuestados, y "siempre" por 42 personas (12,5%) que realizaron la encuesta. El 46,5% usa "muy poco" el apoyo psicológico, por el contrario, el 21,8% lo utiliza "siempre" y el 17,6% "frecuentemente". El 77,9% de los encuestados no tienen en consideración nunca la acupresión como opción terapéutica; 69 personas la valoran, pero "muy poco".

En cuanto al momento de prescribir el tratamiento farmacológico, el 25,5% de los profesionales pautan la medicación si las NVE no responden a las medidas higiénico-dietéticas. 24,7% lo prescriben si la patología está afectando a la calidad de vida de la gestante. El 18,3% de los ginecólogos lo indican con un nivel de intensidad de síntomas moderado-grave, un 14,8% a petición de la paciente, el 13,1% en cuanto aparece cualquier síntoma y solo el 3,4% lo administra como tratamiento preventivo si hay factores de riesgo o antecedentes de NVE.

El 93,1%, 312 de los ginecólogos encuestados, elige como primera opción para el tratamiento farmacológico de las NVE la combinación doxilamina/piridoxina. Tan solo el 3,58% elige inicialmente la metoclopramida. Dos personas eligen como primera opción el

dimenhidrinato. Ninguno de los encuestados elige el ondansetrón como primera opción y el 2,69% elige otro fármaco distinto.

La experiencia clínica fue el factor clave a la hora de elegir el tratamiento farmacológico de primera línea en el 25,84%, y la evidencia en seguridad en el 25,7%. La indicación aprobada en el embarazo y la evidencia de eficacia fueron el factor clave en el 19% de los casos.

300 personas encuestadas (el 89,5%) considera otra alternativa como tratamiento de segunda línea. La metoclopramida fue elegida por ellas como terapia de segunda línea en el 75% de los casos y el 9% el ondansetrón. El 78,6% utiliza el tratamiento de segunda línea como opción de rescate, si no observa beneficio con el tratamiento de primera línea, y el 18,6% en combinación/asociación al tratamiento de primera línea.

Para el tratamiento de primera línea, el 31,6% utiliza como pauta posológica 1-1-1 en la mayoría de los casos. Por otro lado, el 16,7% elige la pauta 1-1-2, el 11,9% 1-0-2 y el 10,7% la pauta 2-2-2. El 65,9% indica además otras pautas posológicas, la más elegida con el 23% es 2-2-2, seguida de 1-1-1 con el 22%.

Los encuestados eligen la pauta posológica en base al momento del día en el que aparecen los síntomas en el 42,2% de los casos, el 39% según la intensidad de las NVE, el 13,7% en función de la evolución de la paciente y solo el 2,53% utilizan la pauta indicada en la ficha técnica del fármaco.

252 personas (75,2%) pautan el tratamiento de primera línea hasta la desaparición de los síntomas, y 40 durante el primer trimestre. Solo 8 lo pautan días y 28 lo pautan semanas. De los 8 que lo pautan días, 7 personas lo pautan entre 4-7 días. De los 28 que lo pautan semanas, 18 personas lo administran entre 3-4 semanas.

El 36,1% indica que la mejora en la calidad de vida es el beneficio principal percibido por la paciente tras la administración del tratamiento farmacológico de primera línea. La reducción global del número de episodios fue elegida como principal beneficio por el 27% de los encuestados, y la reducción global de la intensidad de los episodios el 23,6%. Solo el 6% eligen la curación/remisión total de la sintomatología como beneficio principal.

4.3. DISCUSIÓN

La mujer embarazada presenta cierto grado de náuseas con o sin vómitos en hasta el 90% de los embarazos (26). En un estudio prospectivo que

incluyó a casi 800 pacientes seguidas desde la concepción, el 57% notificó náuseas y el 27% náuseas y vómitos a las 8 semanas de gestación (51). En los datos de la encuesta, el 52,24% notificó que las pacientes cursan solo con náuseas en la primera consulta y el 47,46% con náuseas y vómitos.

Aunque el término común para las náuseas y los vómitos leves relacionados con el embarazo es “náuseas matutinas”, los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento del día, solo por la noche y, a menudo (80 %) persisten durante todo el día (52). El análisis de la encuesta refleja que desde la semana 4 a la 9 es cuando la paciente empieza a comunicar los síntomas de manera frecuente o muy frecuentemente.

Los datos aportados por las respuestas de los ginecólogos es similar, en cuanto a la gravedad de los síntomas, a las de un estudio que utilizó un sistema de puntuación cuantitativo de vómitos durante el embarazo (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis PUQE) (53). En este estudio el 88% de las mujeres informaron de algún nivel de NVE de los cuales el 29,4 % eran síntomas leves, el 52,2 % tenía síntomas moderados y el 6,4% tenía síntomas graves. Los datos de los encuestados son similares, en las mujeres que comentan náuseas y/o vómitos, el 36% los síntomas eran leves, el 60,5% moderados y solo el 3,5 % de las mujeres tenía síntomas graves.

La patogenia de las náuseas y vómitos se desconoce y es probable que sea multifactorial. El tratamiento de las NVE puede ser un desafío ya que se desconocen los objetivos óptimos para la terapia, además hay que tener en cuenta que la evidencia científica de los diferentes tratamientos higiénicos, dietéticos y farmacológicos es baja. Actualmente, el tratamiento médico y no farmacológico depende de la gravedad del trastorno y se centra en mejorar los síntomas y minimizar los riesgos para la madre y el feto.

El 91% de los encuestados comienza siempre con medidas higiénico-dietéticas, iniciando el tratamiento médico en cuanto aparece cualquier síntoma en el 13,1%; cuando aparece algún síntoma moderado o grave en el 18,39%; si las náuseas o vómitos no responden a las medidas higiénico-dietéticas en un 25,53% y un 24,74% de los ginecólogos encuestados comienza con un tratamiento farmacológico si las NVE afectan a la calidad de vida de la embarazada. Como se observa en el análisis de datos, no hay un claro predominio de cuándo comenzar con un tratamiento farmacológico.

En cuanto a la farmacoterapia inicial el 93% de los encuestados considera como tratamiento

de primera elección, tanto para náuseas como vómitos, la doxilamina-piridoxina (Cariban®), fundamentalmente en base al perfil de seguridad, eficacia, experiencia clínica e indicación aprobada en el embarazo, representando estas cuatro características el 90,1% del factor clave para iniciar este tratamiento. Este tratamiento, como se vio anteriormente, demostró ser eficaz y seguro en el embarazo (17).

La posología más utilizada es la de 1 (mañana) - 1 (tarde) - 1 (noche) en un 31,64%; 1-1-2 en el 16,72% de los casos; 1-0-2 en un 11,94% y de un 8,96% la pauta de 1 cápsula por la mañana y otra por la noche. En general, observamos cómo la mayoría de los encuestados intensifican la medicación por la noche principalmente, al asociarse con la mayor prevalencia e intensidad de las náuseas matutinas.

La recomendación de las guías clínicas es acorde a esta práctica. Recomienda comenzar con cápsulas que contengan 10 mg de doxilamina y 10 mg de piridoxina a la hora de acostarse (22,23). La dosis puede aumentarse a cuatro cápsulas lo largo del día, según sea necesario, para las náuseas más intensas (un comprimido por la mañana, un comprimido a media tarde, dos comprimidos a la hora de acostarse). Esta es la pauta de elección según la ficha técnica de este medicamento en pacientes que haya que aumentar la dosis.

En algunos hospitales de España la pauta máxima recomendada por los ginecólogos es de hasta 6 cápsulas al día, repartido en 2 pastillas por la mañana, dos a media tarde y dos a la hora de acostarse (54,55). Según el análisis de la encuesta, el 10,75% de los ginecólogos prescriben mayoritariamente una posología de 2 comprimidos cada 8h (2-2-2). Aunque no se han recogido efectos adversos, esta pauta no está recogida en ficha técnica y no existen estudios clínicos actualmente. En algunos países se comercializa piridoxina 25 mg y se puede tomar tres o cuatro veces al día junto con 12,5 g de doxilamina. En este caso equivaldría a la toma de hasta 5 cápsulas de doxilamina-piridoxina comercializada en España.

El principal punto fuerte de nuestro estudio es que la muestra de ginecólogos que respondió la encuesta es representativa, teniendo en cuenta las respuestas aportadas y la similitud de los resultados obtenidos en relación a la información disponible en las guías de práctica clínica actuales.

Como debilidad principal del estudio sería el porcentaje tan elevado de respuestas que se obtuvieron de ginecólogos que trabajan en centros privados o públicos y privados. El 28% de los ginecólogos que respondieron trabajan a ni-

vel privado únicamente, siendo el 27,46% los que ejercen a nivel público y privado de manera conjunta. Este grupo de especialistas, dada la variabilidad intrínseca entre la práctica clínica privada y pública, podría sobrestimar los datos de la encuesta en relación a un mayor número de mujeres que demandan atención sobre estos síntomas (náuseas y vómitos) y buscan una atención privada, y al exceso de tratamiento que se realiza en la medicina privada.

5. CONCLUSIONES

- El objetivo del tratamiento de las náuseas y/o vómitos es reducir los síntomas a través de los cambios en la dieta, los desencadenantes y la terapia farmacológica para corregir las consecuencias o complicaciones de las náuseas y los vómitos y minimizar los efectos fetales.
- Las pacientes deben tratar de conocer y evitar los desencadenantes ambientales y los alimentos que puedan provocar sus síntomas.
- Como tratamiento médico inicial recomendamos la terapia combinada de doxilamina y piridoxina (Grado 2B). La dosis recomendada es 10 mg de doxilamina y 10 mg de piridoxina con dosis máximas de 1-1-2. Esta es una posología sencilla de recordar.
- En la figura 1 se proporciona un enfoque gradual para el tratamiento de las náuseas y los vómitos durante el embarazo. La figura se basa en la calidad de la evidencia actual y en los perfiles de eficacia y seguridad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):E15-E30.
2. Newman V, Fullerton JT, Anderson PO. Clinical advances in the management of severe nausea and vomiting during pregnancy. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN* 1993;22(6):483-490.
3. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci* 2006;129(1-2):22-27.
4. Koretz RL, Rotblatt M. Complementary and alternative medicine in gastroenterology: The good, the bad, and the ugly. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(11):957-967.
5. Jednak MA, Shadigian EM, Kim MS, et al. Protein meals reduce nausea and gastric slow wave dysrhythmic activity in first trimester pregnancy. *Am J Physiol* 1999;277(4):G855-61.
6. Heinrichs LR. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding).
7. Erick M. Hyperolfaction and hyperemesis gravidarum: what is the relationship? *Nutr Rev* 1995;53(10):289-295.
8. Boyd JJ. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(1):13.
9. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2009;29(1):13-16.
10. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(6):685-694.
11. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, et al. Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(6):1511-1527.
12. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J* 2014;13:20.
13. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, et al. Effect of ginger in the treatment of nausea and vomiting compared with vitamin B6 and placebo during pregnancy: A meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(1):187-196.
14. Gdynia HJ, Müller T, Sperfeld AD, et al. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. *Neuromuscul Disord* 2008;18(2):156-158.
15. Cohen M, Bendich A. Safety of pyridoxine—a review of human and animal studies. *Toxicol Lett* 1986;34(2-3):129-139.
16. Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B6 in the first trimester. *J Obstet Gynaecol* 2006;26(8):749-751.
17. Brent RL. Bendectin: Review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol* 1995;9(4):337-349.
18. Niebyl JR, Murphy Goodwin T. Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding):S253-5.
19. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2004;24(5):530-533.
20. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane database Syst Rev* 2016;2016(5):CD010607.
21. Reeve BK, Cook DJ, Babineau D, Scholes C, Buckley DN. Prophylactic Diclectin reduces the incidence of postoperative vomiting. *Can J Anaesth* 2005;52(1):55-61.
22. Koren G, Hankins GDV, Clark S, et al. Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5):664-666.
23. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):571.e1-571.e7.

24. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:59.
25. Roscoe JA, Matteson SE. Acupressure and acustimulation bands for control of nausea: a brief review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding):S244-7.
26. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowsell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD007575.
27. Heazell A, Thorneycroft J, Walton V, Etherington I. Acupressure for the in-patient treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: A randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):815-820.
28. Helmreich RJ, Shiao SYPK, Dune LS. Meta-analysis of acustimulation effects on nausea and vomiting in pregnant women. *Explor J Sci Heal* 2006;2(5):412-421.
29. Knight B, Mudge C, Openshaw S, White A, Hart A. Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: A randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97(2):184-188.
30. Simon EP, Schwartz J. Medical hypnosis for hyperemesis gravidarum. *Birth* 1999;26(4):248-254.
31. Reeuwijk NM, Klerx WNM, Kooijman M, Hoogenboom LAP, Rietjens IMCM, Martena MJ. Levels of lead, arsenic, mercury and cadmium in clays for oral use on the Dutch market and estimation of associated risks. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2013;30(9):1535-1545.
32. Young-Wolff KC, Sarovar V, Tucker LY, et al. Association of nausea and vomiting in pregnancy with prenatal marijuana use. *JAMA Intern Med* 2018;178(10):1423-1424.
33. Committee Opinion No. 637: Marijuana use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):234-238.
34. Henker FO. Psychotherapy as adjunct in treatment of vomiting during pregnancy. *South Med J* 1976;69(12):1585-1587.
35. Tan PC, Zaidi SN, Azmi N, Omar SZ, Khong SY. Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: Temporal and case controlled correlates. *PLoS One* 2014;9(3): e92036.
36. Badell ML, Ramin SM, Smith JA. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2006;26(9):1273-1287.
37. Mitchell-Jones N, Farren JA, Tobias A, Bourne T, Bottomley C. Ambulatory versus inpatient management of severe nausea and vomiting of pregnancy: A randomised control trial with patient preference arm. *BMJ Open* 2017;7(12):017566.
38. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-61.
39. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: A systematic review. *JAMA* 2016;316(13):1392-1401.
40. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(18):2492-2505.
41. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The risk of adverse pregnancy outcome after first trimester exposure to H1 antihistamines: A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2017;40(2):121-132.
42. Abas MN, Tan PC, Azmi N, Omar SZ. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123(6):1272-1279.
43. Sun L, Xi Y, Wen X, Zou W. Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(9):e0257584.
44. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):975-981.
45. Kallen B. Hiperémesis gravídica durante el embarazo y el parto: un estudio de registro. En: *Nausea and Vomiting of Pregnancy: State of the Art 2000*, Koren G, Bishai R (Eds), Motherisk, Toronto 2000. p.36.
46. Braude D, Crandall C. Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Acad Emerg Med* 2008;15(3):209-15.
47. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):735-742.
48. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2009;2009:1-4.
49. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(5):849-877.
50. Guttuso T, Messing S, Tu X, et al. Effect of gabapentin on hyperemesis gravidarum: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021;3(1):100273.
51. Hinkle SN, Mumford SL, Grantz KL, et al. Association of nausea and vomiting during pregnancy with pregnancy loss: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176(11):1621-1627.
52. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(4):931-937.
53. Ellilä P, Laitinen L, Nurmi M, Rautava P, Koivisto M, Polo-Kantola P. Nausea and vomiting of pregnancy: A study with pregnancy-unique quantification of emesis questionnaire. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:60-67.
54. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(12):1127-1137.
55. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Hiperémesis gravídica. En: *Documentos de Consenso SEGO*. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2008.