

HIPERÉMESIS GRAVÍDICA NUEVAS EVIDENCIAS

Hyperemesis gravidarum new evidence

	Lino Arturo Rojas Pérez ^(1,4) *	linoarojas@hotmail.com
	Blanca Herminia Cruz Basantes ^(1,4)	blancahcrusb@hotmail.com
	Lino Arturo Rojas Cruz ^(3,4)	lino91_rojas001@hotmail.com
	Augusto Ernesto Rojas Cruz ^(2,4)	augusrojasacruz@hotmail.com
	Andrés Eduardo Rojas Cruz ⁽⁴⁾	andresrojasacruz@hotmail.com
	María Daniela Villagómez Vega ⁽⁴⁾	danny_danila@hotmail.com

⁽¹⁾ Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

⁽²⁾ Facultad de Salud Pública, Carrera de Promoción para la Salud, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

⁽³⁾ Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, Universidad Nacional de Chimborazo, Avenida Antonio José de Sucre Km 1 1/2 a Guano, código postal 060103, Riobamba-Ecuador.

⁽⁴⁾ ProSalud Medical Center, Jacinto González 1951 y Rey Cacha, Código postal 060101, Riobamba, Ecuador.

Correspondencia: Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, Facultad de Salud Pública, Carrera de Medicina, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1.5, código postal 060106, Riobamba, Ecuador, linoarojas@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La hiperémesis gravídica es un trastorno del embarazo caracterizado por náuseas y vómitos intensos y persistentes, que pueden llevar a la deshidratación, desequilibrios electrolíticos y pérdida de peso significativa y puede tener un impacto negativo en la salud materna y fetal. **Objetivo:** proporcionar una síntesis actualizada y exhaustiva de la literatura disponible para un manejo adecuado. **Metodología:** Se estableció la pregunta PICO “¿En pacientes embarazadas con hiperémesis gravídica (P), cuál es la eficacia de diferentes tratamientos (I) en comparación con un placebo o tratamiento estándar (C) para reducir los síntomas y mejorar los resultados del embarazo(O)?”, que ayudó a delimitar el tema para la búsqueda bibliográfica. Se utilizó bases de datos especializadas como PubMed, Scopus, UpToDate y DynaMed. **Resultados:** Se obtuvieron 3640 artículos, de los cuales se descartan 3605 por no estar dentro de los criterios de inclusión y se utilizan 35 artículos para la elaboración de esta investigación. **Discusión.** El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, como vómitos intensos que causan deshidratación y pérdida de peso superior al 5% del peso corporal previo al embarazo. El manejo de esta condición implica cambios en la dieta, terapia nutricional, medicamentos y, en casos graves, hospitalización. **Conclusiones.** el manejo de la hiperémesis gravídica requiere una combinación de estrategias, que incluyen la rehidratación, la corrección de desequilibrios nutricionales y electrolíticos, el control de los síntomas con medicamentos y el apoyo emocional.

Palabras clave: hiperémesis gravídica, vómitos, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: Hyperemesis gravidarum is a pregnancy disorder characterized by severe and persistent nausea and vomiting, which can lead to dehydration, electrolyte imbalances, significant weight loss, and have a negative impact on maternal and fetal health. **Objective:** To provide an updated comprehensive synthesis of the available literature for proper management. **Methodology:** The PICO question "In pregnant patients with hyperemesis

gravidarum (P), what is the efficacy of different treatments (I) compared to placebo or standard treatment (C) in reducing symptoms and improving pregnancy outcomes (O)?" established to guide the literature search. Specialized databases such as PubMed, Scopus, UpToDate, and DynaMed were used. **Results:** A total of 3640 articles were obtained, and 3605 were excluded based on the inclusion criteria. Thirty-five articles were used for this research. **Discussion:** The diagnosis is based on clinical symptoms, such as severe vomiting leading to dehydration and weight loss exceeding 5% of pre-pregnancy body weight. The management of this condition involves dietary changes, nutritional therapy, medications, and, in severe cases, hospitalization. **Conclusions:** The management of hyperemesis gravidarum requires a combination of strategies, including rehydration, correction of nutritional and electrolyte imbalances, symptom control with medications, and emotional support, as well.

Key words: hyperemesis gravidarum, vomiting, pregnancy.

»» 1. Introducción

Las náuseas, con o sin vómitos, son habituales en las primeras etapas del embarazo y pueden ser consideradas parte de la fisiología normal del primer trimestre, afectan aproximadamente al 70 al 85 % de las gestantes. A pesar de que se habla comúnmente de "náuseas matutinas", los síntomas pueden presentarse en cualquier momento del día o de la noche y afectar considerablemente la calidad de vida de la mujer embarazada y su familia, especialmente si son persistentes o si son intensos (1–3).

La hiperémesis gravídica, caracterizada por vómitos intensos que causan hipovolemia y pérdida de peso superior al 5% del peso corporal previo al embarazo, es poco común y representa el extremo más severo del espectro de síntomas. Los síntomas suelen desaparecer a mediados del embarazo, sin importar su severidad o la necesidad de tratamiento (1).

El manejo de pacientes con náuseas y vómitos durante el embarazo (NVP) se basa en la gravedad de los síntomas, el efecto en su salud y bienestar, y la seguridad del tratamiento para la madre y el feto. Las opciones de tratamiento varían y pueden incluir medidas conservadoras (ajustes en la dieta y estilo de vida), medicación y hospitalización para recibir líquidos parenterales y terapia en casos de hipovolemia o hiperémesis gravídica no controlada con tratamiento ambulatorio. La alimentación enteral o parenteral podría ser necesaria para quienes experimentan pérdida de peso constante a pesar de estas intervenciones, aunque esto es poco frecuente. Los síntomas graves pueden afectar negativamente el funcionamiento diario, generar ansiedad y depresión, interferir en el rendimiento laboral y llevar a algunas pacientes a contemplar

la interrupción del embarazo o evitar un futuro embarazo (1,2).

El objetivo para realizar este artículo de revisión es proporcionar una síntesis actualizada y exhaustiva de la literatura disponible sobre este tema, incluyendo aspectos como su epidemiología, etiología, síntomas, diagnóstico, tratamiento y prevención. Al llevar a cabo esta revisión, se busca mejorar el conocimiento y la comprensión de la hiperémesis gravídica entre profesionales de la salud, investigadores y pacientes, lo que a su vez puede conducir a una mejor atención y manejo de las mujeres embarazadas que presentan esta patología.

También se puede identificar áreas donde se necesita más investigación, destacar las mejores prácticas basadas en la evidencia y proporcionar recomendaciones para el cuidado clínico. Además contribuir a la identificación de brechas en el conocimiento y promover el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y prevención, mejorando así la calidad de vida de las mujeres embarazadas afectadas y sus familias.

La pregunta clínica que nos ayudó a encontrar la evidencia científica para este trabajo investigativo fue "¿En pacientes embarazadas con hiperémesis gravídica (P), cuál es la eficacia de diferentes tratamientos (I) en comparación con un placebo o tratamiento estándar (C) para reducir los síntomas y mejorar los resultados del embarazo(O)?"

»» 2. Metodología

Se determinó la pregunta PICO que ayudó en la búsqueda de información en la cual la población (P) son las gestantes con hiperémesis gravídica;

la eficacia de diferentes tratamientos es la intervención (I); la comparación con un placebo o tratamiento estándar es la comparación (C); y la reducción de los síntomas y la mejora de los resultados del embarazo es el resultado (O). Por lo tanto, la pregunta clínica utilizada fue: "¿En pacientes embarazadas con hiperémesis gravídica (P), cuál es la eficacia de diferentes tratamientos (I) en comparación con un placebo o tratamiento estándar (C) para reducir los síntomas y mejorar los resultados del embarazo(O)?", para la elaboración de este artículo de revisión.

Para encontrar la bibliografía, se utilizó una metodología de búsqueda sistemática de la literatura científica en el mes de abril y mayo del 2023. Este proceso incluyó los siguientes pasos:

1. Definición de la pregunta de investigación: se estableció la pregunta PICO para el artículo de revisión sobre hiperémesis gravídica, que ayudó a delimitar el tema y los criterios de inclusión y exclusión para la búsqueda bibliográfica.
2. Búsqueda de literatura: se utilizó una estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos especializadas como PubMed, Scopus, UpToDate y DynaMed. Se emplearon palabras clave y términos de búsqueda como "hyperemesis gravidarum", "nausea and vomiting of pregnancy", "treatment", "management", "pregnancy complications", entre otros, para obtener las referencias más relevantes y actualizadas.
3. Selección de estudios: se realizaron selecciones sistemáticas de los estudios identificados por la estrategia de búsqueda para determinar cuáles se ajustaban a los criterios de inclusión y exclusión establecidos.
4. Evaluación de calidad: se evaluó la calidad de los estudios seleccionados para garantizar que fueran relevantes, actualizados y confiables.
5. Extracción de datos: se extrajeron los datos relevantes de cada estudio seleccionado, incluyendo información sobre la población, las intervenciones, los resultados y las conclusiones.
6. Análisis y síntesis: se analizó y sintetizó la información obtenida de los estudios

seleccionados para responder a la pregunta de investigación y proporcionar una visión general de los hallazgos relevantes y actualizados sobre el tema de hiperémesis gravídica.

Presentación de resultados: se presentaron los resultados de la búsqueda bibliográfica y la metodología utilizada para obtener las referencias bibliográficas en un formato claro y coherente.

Los criterios de inclusión que se utilizaron para seleccionar las referencias bibliográficas fueron los siguientes:

1. Publicaciones de los últimos cinco años (desde 2018 hasta la actualidad) para asegurar la actualidad de la información.
2. Publicaciones en idioma inglés o español, para abarcar los idiomas más utilizados en la literatura científica.
3. Publicaciones que tengan disponible texto completo y que abordan el tema específico de hiperémesis gravídica, lo que significa que deben contener información relevante para la revisión del tema.

Estos criterios de inclusión permitieron seleccionar las referencias bibliográficas más relevantes y actualizadas relacionadas con el tema de hiperémesis gravídica.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Artículos publicados de más de cinco años
2. Idioma diferente al inglés o al español y
3. Que el texto completo no sea accesible.

Se investigó en diferentes bases de datos como PubMed, Scopus, UpToDate y DynaMed

En la búsqueda de información se utilizó los términos MeSH Hyperemesis Gravidarum, que se obtuvieron de las palabras en español Hiperémesis gravídica que se consultaron en la página de descriptores de ciencias de la salud <https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

Como términos MeSH en la búsqueda de PubMed se utilizó "Hyperemesis Gravidarum" OR "hyperemesis" AND "pregnancy".

En la búsqueda en Scopus se utilizó los términos "hyperemesis gravidarum" OR "hyperemesis" AND "pregnancy"

En la búsqueda de la base de datos de UpToDate se utilizó las palabras Hyperemesis Gravidarum.

Para la búsqueda en DynaMed se utilizó Hyperemesis Gravidarum.

En la elaboración de este artículo de revisión se leyó el título y el resumen de todos los artículos

»» 3. Resultados

Para la búsqueda en la base de datos de PubMed se utilizó el términos MeSH "hyperemesis gravidarum" OR "hyperemesis" AND "pregnancy"; se obtuvieron 125 resultados. Se aplicó filtros: ensayo controlado aleatorizado, metaanálisis, revisión sistemática del 2018 al 2023, de acceso abierto y se obtienen 19 resultados que se utilizaron para esta revisión.

Para la búsqueda en Scopus se utilizó los términos MeSH ""hyperemesis gravidarum" OR "hyperemesis" AND "pregnancy". Se encontró 3297 documentos, se aplicó filtros año 2018-2023, área temática profesiones de la salud, en idioma inglés o español, de acceso abierto y se encontró 6 artículos que se utilizaron en esta revisión.

En la base de datos de DynaMed se utilizó los términos Hyperemesis Gravidarum. Se obtuvieron 68 resultados, se descartaron 68 que no tienen relación con la investigación y se utilizan 2 artículos para esta revisión.

Para la búsqueda en la base de datos de UpToDate se utilizó los términos Hyperemesis Gravidarum. Se obtiene 150 resultados, de los cuales se descartan 143 por no corresponder a los criterios de inclusión y se utilizaron 7 para esta revisión; además de un enlace para descarga de un artículo el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia.

Para realizar esta revisión se obtuvieron 3640 artículos, de los cuales se descartaron 3605 por no estar dentro de los criterios de inclusión y se obtienen 35 artículos, científicos en el proceso de elaboración de esta investigación.

»» 4. Discusión

Aproximadamente el 80% de las mujeres gestantes experimentan náuseas durante

el embarazo y aproximadamente el 50% se acompaña de vómitos (4,5), La sintomatología suelen iniciarse alrededor de la quinta y sexta semana de embarazo, alcanzan su pico máximo en torno a las nueve semanas, y habitualmente se desaparecen entre las semanas 16 y 20. No obstante, en el 15 al 20 % de los casos los síntomas pueden prolongarse hasta el tercer trimestre, mientras que en el 5 % pueden persistir hasta el momento del parto (1). Estos problemas no solo puede afectar la calidad de vida de una mujer, sino que también tiene un impacto significativo en los costos de atención médica y el tiempo de trabajo perdido (6,7); y cuando se presentan síntomas intensos puede comprometer la hemodinamia de la gestante y ser una de las causas frecuentes de hospitalización, sobre todo en el primer y segundo trimestre; a esta complicación se la conoce como hiperemesis gravídica (HG), el tiempo promedio de internación según los estudios analizados es de aproximadamente cinco días (8–10). La hiperémesis gravídica puede provocar pérdida de peso, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico (11–13), que puede llevar a depleción de volumen vascular, junto con cetonuria y cetonemia, debido a los vómitos continuos e incontrolables que pueden llevar a una inanición durante el embarazo (8). Además, puede haber una deficiencia de micronutrientes y, en casos raros, encefalopatía de Wernicke. La HG tiene un impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres embarazadas (8,14–16).

En un estudio prospectivo con casi 800 pacientes seguidas desde el inicio del embarazo, el 57% reportó náuseas y el 27% experimentó náuseas y vómitos a las 8 semanas de gestación. Otro estudio, que empleó la escala de puntuación PUQE (Cuantificación Única de Emesis del Embarazo) que toma en cuenta la duración de las náuseas en las últimas 12 horas, el número de episodios de vómitos en las últimas 12 horas y el número de episodios de arcadas secas en las últimas 12 horas y dependiendo de su puntuación se indica diferente grado de severidad de los síntomas; mostró que el 88% manifestó algún grado de síntomas: 29.4% presentó síntomas leves, 52.2% síntomas moderados y 6.4% síntomas severos. No obstante, una revisión sistemática señaló que solo entre el 0.3 y 3.0% de los embarazos experimentaron síntomas graves. La variabilidad puede deberse, en parte, a diferencias étnicas y a distintas definiciones de la enfermedad (1,6).

La aparición de las náuseas y vómitos es un aspecto relevante en casi todas las mujeres afectadas, los síntomas de náuseas y vómitos del embarazo se presentan antes de la semana 9 de gestación. Si una paciente comienza a experimentar náuseas y vómitos después de la semana 9 de gestación, es importante tener en cuenta otras condiciones al realizar el diagnóstico diferencial. Es importante investigar antecedentes de enfermedades crónicas relacionadas con náuseas y vómitos previos al embarazo (por ejemplo, cálculos biliares o gastroparesia diabética) (6).

En el diagnóstico diferencial, se debe explorar (6):

- Condiciones gastrointestinales, como enfermedades del tracto biliar, enfermedad de úlcera péptica, gastroenteritis, hepatitis, gastroparesia, acalasia, obstrucción intestinal, pancreatitis y apendicitis.
- Condiciones del tracto genitourinario, como pielonefritis, cálculos renales, uremia, leiomioma uterino degenerativo, torsión ovárica.
- Condiciones metabólicas, como hipertiroidismo, cetoacidosis diabética, enfermedad de Addison, porfiria, hiperparatiroidismo.
- Trastornos neurológicos, como migrañas, pseudotumor cerebral, tumores del sistema nervioso central, lesiones vestibulares, hipofisitis linfocítica.
- Condiciones relacionadas con el embarazo, como preeclampsia, hígado graso del embarazo.

Dentro de los factores de riesgo para la presentación de esta afectación se menciona que las mujeres que fuera de la etapa del embarazo experimentan náuseas y vómitos relacionados con la administración de medicamentos a base de estrógenos, mareos por movimiento o migrañas tienen más posibilidades de sufrir náuseas y vómitos durante el embarazo. Las superdegustadoras también presentan un mayor riesgo, mientras que aquellas con anosmia aparentan tener un riesgo menor. Otros factores de riesgo incluyen embarazos múltiples, antecedente de hiperemesis gravídica en embarazos anteriores, mola hidatiforme, no haber tomado suplementos multivitamínicos antes de las seis semanas de gestación o antes

de la concepción, reflujo gastroesofágico y otros problemas gastrointestinales (17); los factores genéticos también parecen jugar un papel importante. Diversos estudios mostraron un riesgo significativamente mayor de hiperemesis gravídica en pacientes cuyas hermanas o madres sufrieron este problema médico, y en pacientes con ciertas condiciones genéticamente determinadas (1).

La patogenia de las náuseas y los vómitos en el embarazo es multifactorial y aún no se comprende completamente. Se han propuesto varias teorías, incluyendo cambios hormonales, motilidad gastrointestinal anormal, presencia del *Helicobacter pylori*, factores genéticos y deficiencias nutricionales, entre otros. Los cambios hormonales, especialmente los niveles elevados de estrógeno y gonadotropina coriónica humana, pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de estos trastornos. Los estudios han encontrado una asociación entre la infección por *H. pylori* y la hiperemesis gravídica y las náuseas y vómitos durante embarazo en algunas pacientes. Los factores genéticos también pueden influir en la susceptibilidad a estos síntomas. Un estudio reciente ha identificado una asociación entre los genes GDF15 e IGFBP7 y la hiperemesis gravídica, lo que puede ser un área de investigación prometedora. En general, se necesita más investigación para comprender completamente la patogenia de las náuseas y los vómitos del embarazo.(1)

El diagnóstico de náusea y vómito del embarazo se establece cuando hay presencia de estos síntomas relacionados con el embarazo, sin otros indicios de patologías.

En la hiperemesis gravídica es considerada el extremo más grave del espectro, los criterios comunes para el diagnóstico son los vómitos persistentes acompañados de una pérdida de peso superior al 5% del peso corporal previo al embarazo y la cetonuria no relacionada con otras causas. Alternativamente, se puede diagnosticar cuando los vómitos relacionados con el embarazo ocurren más de tres veces al día con una pérdida de peso superior a 3 kg (6,2 libras) o el 5% del peso corporal y cetonuria (18,19). Además, se propusieron cuatro criterios simplificados para la hiperemesis gravídica, que incluyen la intensidad de las náuseas y vómitos, la imposibilidad de comer y beber normalmente, la limitación en

las actividades diarias y el inicio de los síntomas antes de las 16 semanas de edad gestacional. Los pacientes con hiperémesis gravídica pueden presentar hipotensión ortostática, anomalías de laboratorio y signos clínicos de hipovolemia a consecuencia de la deshidratación (20–23). Además, pueden desarrollar hipersalivación o ptialismo, lo que complica aún más su manejo. Por lo general, estos pacientes requieren hospitalización para estabilización y tratamiento farmacológico (1,24).

En la evaluación inicial de pacientes gestantes con náuseas y vómitos persistentes, se incluyen medidas como la medición del peso, toma de la presión arterial y frecuencia cardíaca, confirmación de viabilidad fetal y realización de una ecografía obstétrica para determinar el número de fetos o la presencia de un embarazo molar. Además, se realizan pruebas de laboratorio para evaluar la gravedad de la enfermedad, el estado metabólico y para identificar o excluir otros diagnósticos que puedan explicar los síntomas y guiar la terapia de reemplazo. Las pruebas de laboratorio básicas incluyen la medición de electrolitos séricos, cetonas en orina y densidad urinaria, y se pueden solicitar pruebas adicionales según los factores específicos del paciente, como la gravedad de la enfermedad y los signos y síntomas asociados que incluyen un hemograma completo, creatinina sérica, nitrógeno ureico, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea, amilasa, lipasa, niveles de fósforo, calcio y magnesio. Además, se puede realizar la prueba de antígenos en heces para *H. pylori* (1,25). Hasta el momento no hay un biomarcador que permita diagnosticar la Hiperémesis Gravídica (HG) o anticipar su aparición o grado de severidad en una mujer embarazada (26).

Manejo

En el manejo de las pacientes con náuseas y vómitos del embarazo, los objetivos del tratamiento son evaluar la gravedad de la enfermedad, corregir cualquier desequilibrio hidroelectrolítico y cetonuria que pudiera presentarse que se acompaña generalmente con sintomatología clínica de hipovolemia, reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida, prevenir complicaciones graves asociadas con vómitos persistentes y pérdida de líquidos, como deficiencias vitamínicas (por ejemplo, encefalopatía de Wernicke) y pérdida de peso

extrema, minimizar los efectos del tratamiento farmacológico en el feto en desarrollo y realizar intervenciones tempranas para prevenir la progresión a una enfermedad grave como la hiperémesis gravídica (2).

Cuando los pacientes experimentan náuseas como síntoma principal, el enfoque inicial del tratamiento consiste en brindar asesoramiento sobre cambios en la dieta y estilo de vida, tales como evitar los desencadenantes. Se recomienda como terapias iniciales el uso de jengibre y/o piridoxina o la combinación de doxilamina y piridoxina si los síntomas no mejoran (2).

Frecuentemente se recomiendan cambios en la dieta para aliviar las náuseas y vómitos durante el embarazo, tales como comer comidas pequeñas y frecuentes, evitar ciertos alimentos como los muy condimentados, picantes, ácidos, grasosos, muy dulces, o con olores fuertes y en cambio se recomienda consumir alimentos blandos, bajos en fibra o secos, y refrigerios y comidas con alto contenido de proteínas. También se sugiere comer galletas al despertar, antes de levantarse de la cama, y que chupen caramelos de menta para reducir las náuseas posprandiales. Que coman antes o tan pronto como sientan hambre para evitar tener el estómago vacío que frecuentemente se asocia con mayor riesgo de náuseas y vómitos en el embarazo; que consuman comidas y refrigerios lentamente y en pequeñas cantidades cada una o dos horas y que descubran qué alimentos toleran mejor. Si los síntomas de las pacientes están relacionados con el retraso en el vaciamiento gástrico, se sugiere que sigan una dieta que contenga sólidos y líquidos bajos en grasas, ya que estos alimentos se vacían con mayor facilidad en el estómago. Sin embargo, aún no se sabe en qué medida el retraso del vaciado gástrico pueden explicar los síntomas en pacientes con náuseas y vómitos del embarazo (2,3).

Se recomienda que los pacientes tomen líquidos al menos 30 minutos antes o después de consumir alimentos sólidos para minimizar la sensación de plenitud. Los líquidos fríos, claros, carbonatados o ácidos, como la limonada o las paletas heladas, son mejor tolerados en pequeñas cantidades, y algunos pacientes pueden encontrar útil el uso de pajillas o tazas pequeñas. También se ha observado que los líquidos aromáticos, como el limón, la menta o el té de menta, pueden reducir

las náuseas en algunas pacientes (2).

Se recomienda evitar los factores desencadenantes ambientales, junto con cambios en la dieta. Estos factores pueden incluir habitaciones congestionadas, olores fuertes, calor, humedad, ruido y movimiento visual o físico. Acostarse poco después de comer y acostarse sobre el lado izquierdo también pueden agravar los síntomas porque retrasa el vaciado gástrico. Los alimentos sólidos fríos se toleran mejor que los alimentos sólidos calientes, y cepillarse los dientes después de una comida, escupir saliva y enjuagarse la boca con frecuencia también puede ser útil. Los suplementos que contienen hierro deben evitarse debido a que pueden causar irritación gástrica y náuseas. Tomar vitaminas prenatales antes de acostarse con un refrigerio, especialmente masticables, puede ser útil, y si se suspenden, se recomienda un suplemento que contenga ácido fólico de 400 a 800 mcg diarios sobre todo durante el primer trimestre (2,3)

Con relación al uso del jengibre se recomienda a las pacientes con náuseas consumir alimentos que contengan jengibre como té, piruletas, alimentos o bebidas que contengan raíz o jarabe de jengibre. Las dosis de 0.5 a 2.5 gramos por vía oral durante 24 horas parecen ser seguras. Los estudios han demostrado que el jengibre puede mejorar las náuseas, pero no se ha encontrado una reducción significativa de los vómitos en el metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios publicado en enero del 2022 que incluyeron a más de 1000 participantes (27,28).

La monoterapia con piridoxina (vitamina B6) es un tratamiento inicial común para las náuseas durante el embarazo. La dosis recomendada es de 10 a 25 mg por vía oral cada seis a ocho horas, con una dosis máxima diaria de 100 mg para embarazadas. Se ha informado neuropatía sensorial con la ingesta crónica de dosis superiores a 500 mg/día, pero dosis acumulativas de hasta 500 mg/día parecen ser seguras. Los datos sobre la seguridad fetal en dosis altas son limitados pero tranquilizadores. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados concluyen que la piridoxina mejora las náuseas leves a moderadas, pero no reduce significativamente los vómitos. El mecanismo del efecto terapéutico no se conoce completamente, pero se han propuesto varias hipótesis, incluida la prevención/tratamiento de la deficiencia de vitamina B6, propiedades

antieméticas intrínsecas y/o sinergia con las propiedades antieméticas de los antihistamínicos. No existe una correlación comprobada entre los niveles maternos de vitamina B6 y la incidencia o gravedad de las náuseas durante el embarazo (2,29).

La combinación doxilamina-piridoxina es recomendada como tratamiento para las náuseas durante el embarazo cuando la piridoxina sola no es suficiente. Se recomienda comenzar con dos tabletas de liberación prolongada de 10 mg de doxilamina y 10 mg de piridoxina por vía oral a la hora de acostarse, y la dosis puede aumentarse a cuatro tabletas por día según sea necesario, administrando 2 tabletas a la hora de acostarse y una tableta a media mañana y otra tableta a media tarde si fuera necesario. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo encontró que la preparación combinada fue bien tolerada y no se asoció con eventos adversos (2).

Las acupresión en el punto P6 que se localiza cerca de la muñeca, en el antebrazo en la cara palmar, a tres dedos proximal al pliegue de la muñeca, entre los dos tendones más prominentes en el centro del antebrazo el palmaris longus y flexor carpi radialis es una intervención autoadministrada popular para las náuseas y los vómitos al principio del embarazo. Sin embargo, una revisión sistemática de ensayos aleatorizados no encontró que fueran significativamente más eficaces que el placebo. 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. La hipnosis ha demostrado ser útil en algunos pacientes, pero la mayoría de los otros enfoques de medicina alternativa no han sido estudiados rigurosamente en cuanto a eficacia o seguridad y deben evitarse (2,30).

Para aquellas pacientes que están experimentando vómitos pero no presentan signos de deshidratación o hipovolemia (como fatiga, mareo, sed, aumento de la frecuencia cardíaca, oliguria o anuria), es probable que sus resultados de laboratorio, como el nitrógeno ureico, los electrolitos y el equilibrio ácido-base, estén dentro de los valores normales o cercanos a ellos. En estos casos, se puede discutir la posibilidad de realizar cambios en la dieta y evitar alimentos que puedan provocar los vómitos. Además, se puede considerar el uso de una



combinación de doxilamina y piridoxina en lugar de solo piridoxina como tratamiento (2).

Si la combinación de doxilamina y piridoxina no funciona para tratar los vómitos, se pueden usar antihistamínicos como una segunda opción. Algunos antihistamínicos anti H1, como el dimenhidrinato, la meclizina y la difenhidramina, han sido estudiados y se ha demostrado que reducen significativamente las náuseas y los vómitos relacionados con el embarazo. Los antihistamínicos funcionan inhibiendo directamente la histamina en el receptor H1 y disminuyendo la estimulación del centro del vómito. Los efectos secundarios comunes de los antihistamínicos incluyen sedación, boca seca, mareos y estreñimiento (3).

El dimenhidrinato se puede tomar por vía oral en dosis de 25 a 50 mg cada cuatro a seis horas, según sea necesario. Si es necesario, se puede administrar por vía intravenosa en dosis de 50 mg durante 20 minutos o por vía rectal en dosis de 50 mg cada cuatro a seis horas. La dosis diaria total no debe exceder los 300 mg. Si se está tomando doxilamina, la dosis total diaria de dimenhidrinato no debe superar los 200 mg. Los datos de seguridad disponibles generalmente aseguran que no es un teratógeno. La difenhidramina se puede administrar en dosis de 25 a 50 mg por vía oral cada cuatro a seis horas, según sea necesario. También se puede administrar por vía intravenosa en dosis de 10 a 50 mg cada cuatro a seis horas (2,3,6).

Cuando a pesar de doxilamina y piridoxina, y la asociación con los antihistamínicos anti H1 persisten las náuseas y vómitos se puede añadir un antagonista de la dopamina como la metoclopramida que se administra en dosis de 5 a 10 mg por vía oral (VO), por vía intravenosa (IV) o por vía intramuscular (IM) cada seis a ocho horas, idealmente, se debe tomar antes de las comidas y antes de acostarse (3,13).

En un análisis combinado de seis estudios de cohorte que evaluaron más de 33 000 exposiciones a metoclopramida durante el primer trimestre del embarazo y más de 373 000 controles no expuestos, no se encontró un aumento significativo en el riesgo de anomalías congénitas graves en los bebés expuestos (OR 1,14, intervalo de confianza del 95%: 0,93-1,38) (2).

Si persiste las náuseas y vómitos a pesar de la medicación prescrita, se puede añadir un

antagonista de la serotonina como el Ondansetrón. Según la información disponible, el uso temprano de ondansetrón durante el embarazo no parece estar asociado con un riesgo significativo de malformaciones congénitas. No obstante, es posible que exista un pequeño aumento absoluto en el riesgo de malformaciones cardiovasculares, especialmente defectos en el tabique y paladar hendido. El aumento absoluto en el riesgo por encima del valor inicial para los defectos orofaciales puede ser tan solo del 0.03%, y para los defectos del tabique ventricular, puede ser del 0.3%. La dosis de ondansetrón de 4 mg se puede administrar por vía oral o intravenosa en una inyección en bolo cada ocho horas según sea necesario. En caso de ser necesario, la dosis puede aumentarse, aunque está limitada a un máximo de ≤ 8 mg/dosis (31–33).

Los medicamentos reductores del ácido gástrico se utilizan como terapia complementaria para tratar la acidez estomacal, el reflujo gastroesofágico y las náuseas y vómitos posprandiales. La combinación de fármacos reductores de ácido (como antiácidos, bloqueadores H2 e inhibidores de la bomba de protones) con terapia antiemética ha demostrado mejorar significativamente los síntomas y el bienestar en estas pacientes. En mujeres embarazadas, se prefieren los antiácidos que contienen aluminio o calcio debido a su seguridad, evitando aquellos con bismuto o bicarbonato que pueden tener efectos adversos en el feto o recién nacido. Se ha estudiado más el uso de antagonistas de los receptores H2, como la cimetidina y la ranitidina, en mujeres embarazadas debido a su perfil de seguridad favorable. Sin embargo, en 2020, se retiraron del mercado los productos de ranitidina debido a la presencia de N-nitrosodimetilamina (NDMA), un probable carcinógeno humano en algunos productos de ranitidina (2).

En cuanto a los inhibidores de la bomba de protones (IBP), se dispone de menos experiencia en su uso en la gestación, aunque probablemente sean seguros durante el embarazo, se recomienda el uso de omeprazol 20 mg vía oral (VO) cada día, lansoprazol 30 mg por vía intravenosa (IV) o VO cada día, pantoprazol 40 mg VO cada día o esomeprazol 40 mg por VO o IV cada día para mujeres embarazadas que presentan síntomas de reflujo gastroesofágico y no han experimentado alivio con los antagonistas de los receptores

H2. La seguridad de estos fármacos durante el embarazo ha sido examinada en diversos estudios. Un metanálisis que engloba siete estudios de observación no detectó diferencias significativas en el riesgo de anomalías congénitas importantes, abortos espontáneos o partos prematuros entre las 1530 mujeres que estuvieron expuestas a los IBP durante su embarazo (34).

Hiperemesis con hipovolemia

Se debe evaluar a las pacientes que presentan náuseas y vómitos continuos para verificar su volemia y estado metabólico y orientar el tratamiento de reposición de líquidos y medicamentoso. La mayoría de las pacientes reacciona positivamente a la hidratación por vía intravenosa y a un corto período de descanso intestinal. La hipovolemia sucede cuando la cantidad de líquidos perdidos supera a la ingerida y frecuentemente se relaciona con alteraciones electrolíticas, cansancio, vértigo y debilidad. Para corregir la hipovolemia, se recomienda administrar hasta 2 litros de lactato de Ringer por vía intravenosa durante un período de tres a cinco horas, complementado con los electrolitos y vitaminas adecuadas. Tras la terapia inicial de reposición de fluidos con lactato de Ringer, se recomienda para las pacientes con niveles normales de potasio una solución de dextrosa al 5% en solución salina al 0.45% con 20 mEq de cloruro de potasio a un ritmo de 150 ml/hora. Se ajusta la velocidad de infusión para asegurar una diuresis de al menos 100 ml/hora. Es recomendable abstenerse de usar dextrosa en el fluido de reemplazo inicial por la posibilidad teórica de desencadenar la encefalopatía de Wernicke al suministrar dextrosa en una condición de deficiencia de tiamina. La administración de dextrosa se pospone hasta que la paciente haya recibido tiamina en su fluido de reemplazo inicial. Si la paciente sufre de vómitos constantes, es esencial reponer las vitaminas, en particular la tiamina y minerales que pueden estar agotados. Se recomienda suplementos de tiamina (vitamina B1) administrando 100 mg por vía intravenosa junto con los fluidos de reemplazo iniciales y otros 100 mg diarios durante los siguientes dos o tres días. Es crucial la administración precoz de tiamina para evitar una rara complicación materna, la encefalopatía de Wernicke (2).

La hipomagnesemia es una causa frecuente de hipocalcemia. Inicialmente, se corrige la

deficiencia de magnesio administrando 2 g (16 mEq) de sulfato de magnesio como solución al 10% en un lapso de 10 a 20 minutos, seguido de 1 g (8 mEq) en 100 ml de líquido por hora. Se continúa la reposición de magnesio si el nivel de magnesio en sangre es inferior a 0.8 mEq/L (1 mg/dL o 0.4 mmol/L). Una vez que los niveles de magnesio en sangre se han restablecido, se revisa de nuevo el nivel de calcio. Si el calcio en sangre sigue siendo bajo, se administra de 1 a 2 g de gluconato de calcio en 50 ml de solución de dextrosa al 5% durante un período de 10 a 20 minutos (2).

Tras un corto período de descanso intestinal, se puede retomar una dieta destinada a reducir las náuseas y los vómitos. Normalmente, se recomienda una dieta que incluye plátanos, arroz, compota de manzana y tostadas y luego se progresa en la dieta según lo que la paciente pueda tolerar. Mantener un consumo regular de proteínas es esencial para ayudar a prevenir las náuseas (2).

Para las pacientes con vómitos constantes, son necesarias las vías de administración que no sean orales. Se inicia con ondansetrón de 4 a 8 mg por vía IV cada ocho horas después de hospitalizar al paciente para la terapia de fluidos por vía intravenosa. Una vez que el paciente se ha estabilizado, se interrumpe el ondansetrón. Según las recomendaciones del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), se debe considerar la relación riesgo-beneficio para aquellas pacientes con menos de 10 semanas de gestación, debido a la controversia sobre el riesgo potencial de un pequeño aumento en las anomalías congénitas. Como alternativa al ondansetrón, se puede utilizar dimenhidrinato 50 mg por vía IV cada cuatro a seis horas y metoclopramida de 5 a 10 mg por vía IV cada ocho horas (2,6).

El ACOG recomienda que se considere la realización de pruebas para detectar la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes que no responden al tratamiento convencional. *H. pylori* puede provocar náuseas y vómitos severos durante el embarazo, incluso la hiperemesis gravídica. Por ende, si es necesario, se debe contemplar el tratamiento de *H. pylori* durante la gestación, utilizando medicamentos que se han demostrado buena seguridad para erradicar *H. pylori* durante el embarazo, particularmente

después de las 14 semanas, como claritromicina, amoxicilina y metronidazol (2,6,35).

En casos de síntomas que no responden al tratamiento, se puede añadir un ciclo corto de glucocorticoides, teniendo en cuenta el riesgo de efectos secundarios maternos y la eficacia incierta. No se comprende bien el mecanismo de acción. El uso de glucocorticoides se ha vinculado con un riesgo ligeramente mayor de paladar hendido cuando se administran antes de las 10 semanas de gestación; sin embargo, esta asociación sigue siendo motivo de debate y no ha sido confirmada en estudios recientes. Una dosis efectiva es la metilprednisolona 16 mg por vía intravenosa cada 8 horas durante 48 a 72 horas. Una alternativa es la hidrocortisona 100 mg por vía intravenosa dos veces al día. Los glucocorticoides pueden ser suspendidos de manera abrupta si no hay respuesta y reducirse de forma gradual durante dos semanas en pacientes que experimentan alivio de los síntomas. El uso de glucocorticoides puede causar hiperglucemia; por lo tanto, los niveles de glucosa en sangre deben ser monitoreados. Tras el tratamiento intravenoso, se recomienda un régimen de reducción progresiva de prednisona oral: se comienza con 40 mg de prednisona VO al día durante un día, seguido de 20 mg al día durante tres días, luego 10 mg al día durante tres días, y finalmente 5 mg al día durante siete días. Este esquema puede repetirse hasta tres veces en un lapso de seis semanas (2).

Los pacientes que no logran aliviar sus síntomas a pesar de todas las intervenciones médicas y no médicas, pueden necesitar recurrir a la alimentación por sonda (enteral) o a la nutrición parenteral y líquidos intravenosos por el tiempo que sea requerido. Proporcionar soporte nutricional durante las primeras etapas del embarazo puede disminuir la probabilidad de complicaciones en etapas más avanzadas del embarazo, las cuales están comúnmente asociadas con la hiperemesis gravídica (2,6).

Se aconseja a todas las mujeres en edad reproductiva que tomen diariamente un multivitamínico con ácido fólico al menos un mes antes de intentar concebir; esto disminuye el riesgo de defectos congénitos, especialmente los del tubo neural, y puede ayudar a reducir la frecuencia y la intensidad de las náuseas y los vómitos durante el embarazo. Los beneficios de

las multivitaminas probablemente se derivan de la mejora general del estado nutricional y el metabolismo. Además, se ha relacionado la acidez gástrica y el reflujo gastro esofágico con una mayor severidad de las náuseas y los vómitos durante el embarazo, lo que sugiere que tratar estos trastornos antes del embarazo podría prevenir o minimizar la gravedad de los síntomas (2,34).

»» 5. Conclusiones

La hiperemesis gravídica es una complicación del embarazo caracterizada por náuseas y vómitos severos que pueden conducir a la deshidratación y pérdida de peso. Si bien la gestión de esta afección puede variar dependiendo de la gravedad de los síntomas y las necesidades individuales de cada paciente, algunas conclusiones generales sobre su manejo son las siguientes:

1. **Atención temprana:** Es fundamental identificar y tratar la hiperemesis gravídica lo más pronto posible para minimizar sus efectos adversos tanto en la madre como en el feto.
2. **Hidratación y nutrición:** El manejo inicial a menudo implica rehidratación intravenosa y la corrección de las anomalías electrolíticas y nutricionales. Los suplementos vitamínicos, especialmente la vitamina B6 y la doxilamina, pueden ser efectivos para controlar las náuseas y los vómitos.
3. **Uso de medicamentos:** Los medicamentos antieméticos pueden ser útiles para controlar los síntomas. Algunos de los medicamentos más comúnmente utilizados incluyen la metoclopramida, el ondansetrón y dimenhidrinato.
4. **Apoyo emocional:** La hiperemesis gravídica puede ser una experiencia emocionalmente desafiante. Por lo tanto, el apoyo emocional y psicológico es una parte esencial del manejo de esta condición.
5. **Monitoreo continuo:** Las pacientes con hiperemesis gravídica requieren un seguimiento regular para evaluar su estado nutricional y la salud del feto.
6. **Planificación individualizada:** Cada caso de hiperemesis gravídica es único

y el tratamiento debe adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente. En casos severos, puede ser necesario la hospitalización o incluso la alimentación parenteral total (alimentación a través de una vena) si la alimentación oral o enteral (a través del tubo digestivo) no es posible.

El manejo de la hiperémesis gravídica implica una combinación de rehidratación, corrección de las anomalías nutricionales y electrolíticas, control de los síntomas con medicamentos y apoyo emocional. Un monitoreo regular y una planificación de tratamiento individualizada son esenciales para garantizar el mejor resultado posible para la madre y el feto.

»» 6. Agradecimientos

El ámbito de la práctica médica experimenta cambios constantes debido a la constante actualización de conocimientos respaldados por la evidencia científica actual. Por esta razón, queremos expresar nuestro agradecimiento a la Facultad de Salud Pública por permitirnos compartir este estudio, el cual contribuirá a mejorar la atención de pacientes con Hiperémesis gravídica y, por consiguiente, disminuir las posibles complicaciones durante el embarazo.

»» 7. Conflicto de intereses

no existe conflicto de interés de ninguno de los autores.

»» 8. Limitación de Responsabilidad

Es nuestra responsabilidad, como autores de este artículo de revisión, estar a cargo de los criterios que se han establecido en el mismo.

»» 9. Fuentes de apoyo

Propia de los autores.

»» 10. Referencias bibliográficas

1. Smith J, Fox K, Clark S. Nausea and vomiting of pregnancy: Clinical findings and evaluation [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-clinical-findings-and-evaluation/print?search=hiperemesis gravídica & source = search _ result & selectedTitle=2~146 & usage _ type=default & display_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-clinical-findings-and-evaluation/print?search=hiperemesis%20grav%C3%ADca&source=search_result&selectedTitle=2~146&usage_type=default&display_rank=2)
2. Smith J, Fox K, Clark S. Nausea and vomiting of pregnancy: Treatment and outcome [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023 Apr 6]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome/print?search=hiperemesis gravídica & source = search _ result & selectedTitle=1~146 & usage _ type=default & display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome/print?search=hiperemesis%20grav%C3%ADca&source=search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=default&display_rank=1)
3. DynaMed. Nausea and Vomiting in Pregnancy [Internet]. EBSCO Information Services. 2023 [cited 2023 Apr 6]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/nausea-and-vomiting-in-pregnancy>
4. Bianco A. Maternal adaptations to pregnancy: Gastrointestinal tract [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023 Apr 26]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-gastrointestinal-tract/print?search=Hyperemesis Gravidarum & source = search _ result & selectedTitle=8~147 & usage _ type=default & display_rank=8](https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-gastrointestinal-tract/print?search=Hyperemesis%20Gravidarum&source=search_result&selectedTitle=8~147&usage_type=default&display_rank=8)
5. Longstreth G. Approach to the adult with nausea and vomiting [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023 Apr 26]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-nausea-and-vomiting/print?search=Hyperemesis Gravidarum & source = search _ result & selectedTitle=4~147 & usage _ type=default & display_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-nausea-and-vomiting/print?search=Hyperemesis%20Gravidarum&source=search_result&selectedTitle=4~147&usage_type=default&display_rank=4)
6. Ramin SM. Nausea and Vomiting of Pregnancy. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician–Gynecologists [Internet]. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2018 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/01/nausea-and-vomiting-of-pregnancy>
7. Boutib A, Chergaoui S, Marfak A, Hilali A, Youlyouz-Marfak I. Quality of Life During Pregnancy from 2011 to 2021: Systematic Review. Int J Womens Health [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 26];14:975. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9356752/>
8. Wong ZY, Ou KQ, Prasad A, Say WX, Nalliah S. Clinical practice guidelines for the management of hyperemesis gravidarum A systematic review and quality appraisal with AGREE II. Aust J Gen Pract [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Apr 26];51(10):758–65.

- Available from: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2022/october/guidelines-for-the-management-of-hyperemesis-gravi/>
9. Ozgunay SE, Dincgez B, Karasu D, Ozgen G, Taymur I, Eminoglu S, et al. Adjuvant Hypnotherapy for Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Pilot Study. *Int J Clin Exp Hypn* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 26];70(3):277–85. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85134620714&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=b100e2718c9516658e5599b8efcbc619&sot=b&sdt=cl&cluster=scosubjabbr%2C%22HEAL%22%2Ct&s=TITLE-ABS-KEY%28%22hyperemesis+gravidarum%22+OR+%22hyperemesis%22>
 10. Moradiha F, Farahmandrad S, Gholami H. Comparison of the effectiveness of ondansetron versus metoclopramide in hyperemesis gravidarum: A randomized clinical trial. *Front Emerg Med*. 2022 Feb 1;6(1).
 11. Dynamed. Treatments of Common Health Concerns in Pregnancy [Internet]. EBSCO Information Services. 2023 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.dynamed.com/management/treatments-of-common-health-concerns-in-pregnancy#GUID-DE33F504-953E-4176-8046-789EE66DDFAF>
 12. Nijsten K, Van Der Minnen L, Wiegers HMG, Koot MH, Middeldorp S, Roseboom TJ, et al. Hyperemesis gravidarum and vitamin K deficiency: a systematic review. *Br J Nutr* [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2023 Apr 26];128(1):30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279941/>
 13. Albazee E, Almahmoud L, Al-Rshoud F, Sallam D, Albzea W, Alenezi R, et al. Ondansetron versus metoclopramide for managing hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Turkish J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Jun 27 [cited 2023 Apr 26];19(2):162. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9249360/>
 14. Yan R, Zhan J, Liu G, Li C, Cai P, Chen Y, et al. A comparison of the efficacy and safety of traditional Chinese medicine external treatment for the hyperemesis gravidarum: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2023 Apr 26];99(45):e23019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7647590/>
 15. Nijsten K, Jansen LAW, Limpens J, Finken MJJ, Koot MH, Grooten IJ, et al. Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Apr 26];227(3):414-429.e17. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0002937822002496?token=9533C98711BC09AEB7D01E3B1575958A22260BEBF45B7E5E1BCFBA3834D4740277141CEDE36C7C9533422F61BBB73DC&originRegion=us-east-1&originCreation=20230426172222>
 16. Farshbaf-Khalili A, Salehi-Pourmehr H, Najafipour F, Alamdari NM, Pourzeinali S, Ainehchi N. Is hyperemesis gravidarum associated with transient hyperthyroidism? A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Apr 26];62(2):205–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455923000207?via%3Dihub>
 17. Das Neves M de C, Teixeira AA, Garcia FM, Rennó J, da Silva AG, Cantilino A, et al. Eating disorders are associated with adverse obstetric and perinatal outcomes: a systematic review. *Brazilian J Psychiatry* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 26];44(2):201. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9041959/>
 18. Tan GN, Tan PC, Hong JGS, Kartik B, Omar SZ. Rating of four different foods in women with hyperemesis gravidarum: a randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2021 May 13 [cited 2023 Apr 26];11(5):46528. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126296/>
 19. Lu H, Zheng C, Zhong Y, Cheng L, Zhou Y. Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 26];2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8337134/>
 20. Jansen LAW, Nijsten K, Limpens J, van Eekelen R, Koot MH, Grooten IJ, et al. Perinatal outcomes of infants born to mothers with hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2023 May [cited 2023 Apr 26];284:30–51. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0301211523000830?token=FA6C90084916811D153B832967210670306A66DC36055D87D192B895D6D34E5DB93A6A9AFB94E54CDFD420A046A30E5D&originRegion=us-east-1&originCreation=20230426174125>

21. Varela P, Deltsidou A. Hyperemesis gravidarum and neonatal outcomes: A systematic review of observational studies. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Apr 26];60(3):422–32. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1028455921000589?token=4D9A1F2B8A2244FB6B3AA03776796E5C8EE6DCAA5BD66EA7F95B793A33C0F23960452F1BF4C5EC868D31D2473C24A752&originRegion=us-east-1&originCreation=20230426172709>
22. Kloter E, Gerstenberg G, Berenyi T, Gollmer B, Flüger C, Klein U, et al. Treatment of hyperemesis gravidarum with anthroposophic complex therapy in 3 case reports. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Apr 26];44:14–7. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85063615552&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=b100e2718c9516658e5599b8efcbc619&sot=b&sdt=cl&cluster=scosubjabbr%2C%22HEAL%22%2Ct&s=TITLE-ABS-KEY%28%22hyperemesis+gravidarum%22+OR+%22hyperemesis%22>
23. Galletta MAK, Tess VLC, Pasotti IM, Pelegrini LF, Ribeiro Rocha NK, Testa CB, et al. Use of Mirtazapine and Olanzapine in the Treatment of Refractory Hyperemesis Gravidarum: A Case Report and Systematic Review. *Case Rep Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 26];2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9467790/>
24. Jansen LAW, Koot MH, van't Hooft J, Dean CR, Bossuyt PMM, Ganzevoort W, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 May 7];266:15–22. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0301211521004486?token=CDF6FEB128B91B79844B84CF42F2FD46EE1E12C1965A7D74AABC6C8FFFFD6812960FCBAD9BB4907CB38BC18D480589CC&originRegion=us-east-1&originCreation=20230507125918>
25. Varlas VN, Bohîlțea R, Gheorghe G, Bostan G, Angelescu GA, Penes ON, et al. State of the art in hepatic dysfunction in pregnancy. *Healthc* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Apr 26];9(11). Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85118726303&origin=resultslist&sort=plf-f&src=s&sid=b100e2718c9516658e5599b8efcbc619&sot=b&sdt=cl&cluster=scosubjabbr%2C%22HEAL%22%2Ct&s=TITLE-ABS-KEY%28%22hyperemesis+gravidarum%22+OR+%22hyperemesis%22>
26. Dean CR, Bruin CM, O'Hara ME, Roseboom TJ, Leeflang MM, Spijker R, et al. The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Apr 26];5. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2590161319301383?token=00E3D852C1DDB14ED70755FC14961F5123A5CDB9E8500C99B6F29AD095C301E630740E7FD344F1F838AEF0BB7B70501&originRegion=us-east-1&originCreation=20230426175200>
27. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, Marx W, Lohning A, Isenring E, et al. Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 May 8];115(6):1511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9170469/>
28. Hu Y, Amoah AN, Zhang H, Fu R, Qiu Y, Cao Y, 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* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 8];35(1):187–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31937153/>
29. Vitamin B6 - Health Professional Fact Sheet [Internet]. National Institutes of Health. 2023 [cited 2023 May 9]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>
30. Mohd Nafiah NA, Chieng WK, Zainuddin AA, Chew KT, Kalok A, Abu MA, et al. Effect of Acupressure at P6 on Nausea and Vomiting in Women with Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Apr 26];19(17). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9518577/>
31. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of maternal first trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* [Internet]. 2018 Dec 12 [cited 2023 May 10];320(23):2429. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669077/>
32. Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, Mitchell AA. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2023 May 10];132(2):385–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29995744/>
33. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner

