
MANEJO DE LAS NAÚSEAS Y VÓMITOS EN EL EMBARAZO

CONSENSO DE LA FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA (FECOPEN). BOGOTÁ, 2016

**Saulo Molina Giraldo¹, David Vásquez Awad², Jesús Andrés Benavides Serralde³,
José María Aramendiz⁴, Gustavo Adolfo Vásquez Zapata⁵, Marcela Buitrago Leal⁶**

RESUMEN

Introducción: Las náuseas y vómito del embarazo (NVE) son descritas como una condición común que afecta a la salud de la mujer embarazada y a su feto. Contribuye de manera significativa a los costos de salud y pérdida de tiempo laboral. El objetivo de este consenso es brindar al lector los elementos de juicio que a la luz de la evidencia, permitan enfocar de manera integral la patología, diagnosticarla y brindar el esquema de tratamiento más pertinente, con el fin de identificar las potenciales complicaciones de la entidad. **Materiales y métodos:** La FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales, con el propósito de realizar un consenso no formal de expertos basados en una revisión de la literatura para identificar la información más relevante con respecto a las Definiciones, Epidemiología, Patogénesis, Hiperémesis Gravídica, Diagnóstico, Diagnóstico Diferencial, Morbilidad Materna, Resultados Perinatales y Esquemas de Tratamiento. **Resultados:** 79 artículos fueron incluidos para el análisis final así: Epidemiología 10, patogénesis 10, Hiperémesis gravídica 26, diagnóstico 10, Morbilidad materno fetal 19, tratamiento 9. Algunos artículos fueron utilizados para diferentes ítems. **Conclusión:** es una entidad multifactorial que requiere un manejo integral. Se propone un esquema práctico de fácil seguimiento.

Palabras clave: Náuseas, vómito, embarazo, hiperemesis Gravídica.

¹ MD, MSc. Presidente Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología – FECOPEN; Past President Asociación Bogotana de Perinatología. Jefe Unidad Materno Fetal de la clínica de la mujer y de la Unidad Materno Fetal de la clínica Materno Infantil Colsubsidio; Director programa de especialización Medicina Materno fetal hospital de San José- FUCS, Bogotá, Colombia.

² MD, FACOG. Ginecólogo y obstetra, perinatólogo, epidemiólogo y especialista en Seguridad Social. Miembro del Consejo de la Facultad de Medicina Universidad Javeriana. Miembro Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina. Fellow del American College of Obstetricians and Gynecologists. Bogotá, Colombia.

³ MD, PhD ©. Doctorado en Ginecología y Obstetricia en la Universidad de Barcelona – Hospital Clínic, en el Departamento de Medicina Materno Fetal. Presidente de la Asociación de Medicina Perinatal de Risaralda (AMPER); miembro Junta directiva de la FECOPEN; Coordinador del Comité de Morbilidad Perinatal de la Federación Colombiana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG). Pereira, Risaralda.

⁴ MD. Especialista en Medicina Materno Fetal en la Fundación Universitaria de ciencias de la Salud, Hospital de San José. Docente Alto Riesgo Obstétrico Universidad de Sucre. Miembro de Número FECOPEN. Unidad de Medicina Materno Fetal Clínica Salud Social, Sincelejo, Sucre.

⁵ MD. Especialista en Medicina Materno Fetal, Epidemiología Clínica con el convenio CES – Universidad del Rosario. Unidad Materno fetal Clínica de la Mujer y la Clínica de Country en Bogotá, Vicepresidente de la Asociación Bogotana de Perinatología y miembro de la Junta directiva de FECOPEN. Bogotá, Colombia.

Todos integrantes del Consenso Nacional de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología - FECOPEN.

CONSENSUS OF THE COLOMBIAN FEDERATION OF PERINATOLOGY ASSOCIATIONS (FECOPEN). MANAGEMENT OF NAUSEA AND VOMITING OF PREGNANCY, BOGOTÁ 2016.

ABSTRACT

Introduction: Nausea and vomiting of pregnancy (NVE) is described as a common condition that affects health of the pregnant woman and the fetus. It contributes significantly to health care costs and lost working time. The objective of this agreement is to provide the reader with evidence that allows to focus holistically pathology, to diagnose and provide the most appropriate treatment scheme in order to identify potential complications of the entity. **Materials and methods:** the FECOPEN convened a meeting of national experts in order to conduct a non formal consensus based on literature review to identify the most relevant regarding definitions, epidemiology, pathogenesis, Hyperemesis gravidarum, diagnosis, differential diagnosis, maternal morbidity, perinatal outcomes information and treatment schemes. **Results:** 79 items were included for final analysis: epidemiology (10), pathogenesis (10), Hyperemesis gravidarum (26), diagnosis (10) maternal fetal morbidity, treatment (9). Some of them were used for different items. **Conclusion:** This is a multifactorial disease that requires a comprehensive management. A practical easy guideline scheme is proposed.

Key words: Nausea, vomiting, pregnancy, Hyperemesis.

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y vómito del embarazo (NVE) son descritas hoy como una condición común que afecta a la salud de la mujer embarazada y a su feto, pero con la potencialidad de disminuir la calidad de vida de la mujer e incrementar los riesgos de comorbilidades durante la gestación. Por otra parte, también contribuye de manera significativa a los costos de salud y pérdida de tiempo laboral.

Dado que es un hallazgo común en el embarazo, suele ser un diagnóstico minimizado por los obstetras y por tanto subtratado, permitiendo que la condición clínica progrese hacia el deterioro y a hacia una estadio de severidad. Una vez las NVE progresan, suele ser más difícil controlar los síntomas. Aunado a lo anterior, un porcentaje

muy importante de pacientes gestantes no buscan tratamiento debido a las preocupaciones sobre la seguridad de los medicamentos.

Es por esto que hoy en día el enfoque hacia las NVE debe llevarse en varios frentes: enseñanza hacia la comunidad de gestantes y a sus familias con el propósito de capacitar a la paciente y a su entorno respecto a la capacidad de las NVE de generar casos graves o de trastornos que limiten la condición física y emocional de la gestante. Es importante hacer énfasis en que la percepción de la gravedad de los síntomas de la mujer desempeña un papel fundamental en la decisión de sí, cuándo y cómo tratar las náuseas y los vómitos del embarazo, capacitación al personal de salud respecto a la identificación de las NVE, orientación respecto a los diferentes enfoques de manejo disponibles:

cambios en el estilo de vida, cambios en la dieta, y manejo de tratamientos seguros y eficaces.

El objetivo de este consenso es brindar al lector los elementos de juicio que a la luz de la evidencia, permitan enfocar de manera integral la patología, diagnosticarla y brindar el esquema de tratamiento más pertinente con el fin de identificar las potenciales complicaciones de la entidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

La FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales, con el propósito de realizar una revisión de la literatura para identificar la información más relevante con respecto a las Definiciones, Epidemiología, Patogénesis, Hiperémesis Gravídica, Diagnóstico, Diagnóstico Diferencial, Morbilidad Materna, Resultados Perinatales y Esquemas de Tratamiento.

Para la revisión de la literatura se incluyeron las siguientes bases de datos: a) bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español, Cochrane Library); b) artículos de revisión y meta-análisis; c) artículos originales (publicaciones preliminares o completas) en publicaciones primarias; d) publicaciones secundarias: resúmenes de artículos publicados en otras revistas como originales (Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, etc.); e) resúmenes de congresos; f) tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades); g) libros de texto sobre el tema; h) contactos personales con expertos, sociedades científicas, grupos de trabajo, etc.; i) agencias financiadoras (FIS, CICYT, fundaciones, etc.); j) registros de ensayos clínicos (Ministerio de Sanidad, Colaboración Cochrane, registros monográficos, entre otros); k) industria farmacéutica, y l) búsquedas manuales a partir de

las citas bibliográficas de los artículos originales, incluyendo los siguiente términos Mesh: nausea (OR) vomiting, (AND) pregnancy. Adicionalmente, se agregaron (AND) epidemiology, (AND) pathogenesis, (AND) Hypermesis Gravidarum, (AND) diagnosis, (AND) morbidity (Fetal and Maternal) (AND) Treatment (OR) Management. Los resultados de la revisión no sistemática y las conclusiones de los artículos seleccionados se discutieron en dos sesiones del consenso no formal de expertos realizado en Barranquilla, Septiembre 17 de 2015 y Bogotá, Noviembre 28 de 2015. La elaboración del manuscrito se realizó por dos de los autores del consenso (SMG;MBL).

RESULTADOS

Entre el 01 de enero de 2005, y el 30 de noviembre de 2015, se encontraron 1345 títulos. De los títulos obtenidos, se tuvo acceso a 868 artículos de los cuales se seleccionaron 302, de acuerdo con la pertinencia de los temas a tratar en el consenso. Una segunda selección fue realizada analizando los Abstract, quedando entonces 148 títulos que fueron revisados y analizados por dos autores (SMG; MBL) de manera manual, excluyendo artículos duplicados. Se excluyeron 69 artículos: 18 por limitación técnica para obtención del texto completo, 10 incluían pacientes en estado de no embarazo, 15 incluían datos reportados en otros artículos, es decir, datos duplicados, y 26 estudios ya incluidos en la revisión sistemática. Finalmente 79 artículos fueron incluidos para el análisis final así: Epidemiología 10, patogénesis 10, Hiperémesis gravídica 26, diagnóstico 10, Morbilidad materno fetal 19, tratamiento 9. Algunos artículos fueron utilizados para diferentes ítems. Las definiciones generales fueron consultadas en las paginas web: www.salud.doctissimo.es/diccionariomedico y www.dic.idiomamedico.net.

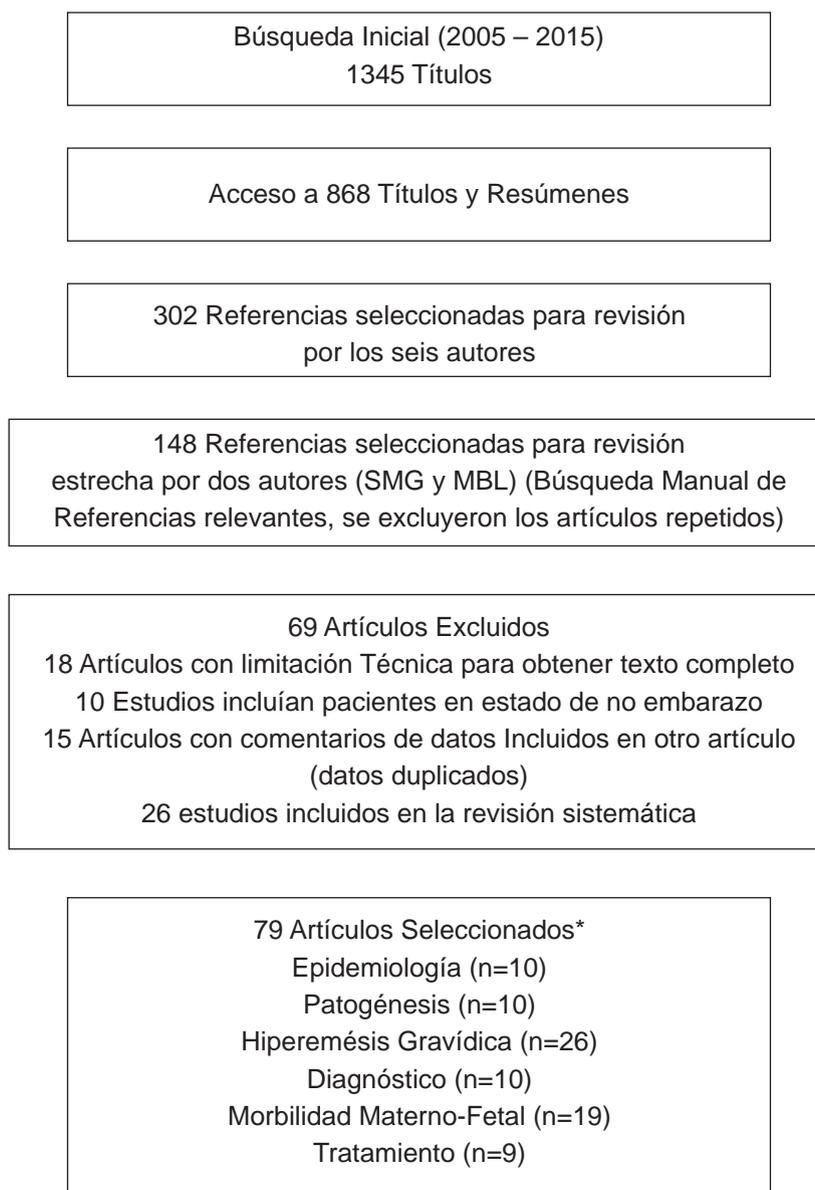


Figura 1. Flujograma de selección de estudios

1. DEFINICIONES

Náuseas: sensación desagradable en referencia a la urgencia de vomitar y que lo precede; viene acompañada de una contracción involuntaria de los músculos abdominales y faríngeos, sudoración

profusa, palidez cutánea, salivación y taquicardia seguida de bradicardia en algunas ocasiones (1).

Vómito: expulsión forzada de los contenidos del estómago hacia arriba a través del esófago y fuera de la boca. Se trata de un acto reflejo

generalmente precedido de náuseas, secreción abundante de saliva, eructos y modificaciones del ritmo respiratorio (1).

Sialorrea, Ptalismo o Hipersalivación: del griego sialon, "saliva" y rhoia, "flujo". Se define como la presencia exagerada de saliva a causa de un aumento en la secreción. (1) (2)

Arcada: Movimiento violento del estómago que se produce antes de vomitar o durante el vómito

2. EPIDEMIOLOGÍA

Las descripciones de náuseas y vómitos del embarazo (NVE) datan de escritos del siglo II D.C. y no es de extrañarse, pues es la condición médica más frecuente del embarazo; aproximadamente entre el 75% al 80% de las mujeres embarazadas experimentan en un grado variable náuseas, vómito y/o sialorrea al comienzo de la gestación, que compromete el bienestar de las pacientes puesto que afecta la calidad de vida familiar, laboral y social. Comúnmente las pacientes describen sentimientos de aislamiento, fatiga, depresión, ansiedad, frustración e irritabilidad; el 50% de las gestantes solo van a presentar vómito sin síntomas adicionales (3-5)

Frecuentemente se utiliza el término "nauseas matutinas" para describir estos síntomas en el embarazo, sin embargo, es un término equivocado puesto que el 80% de las gestantes informan que sus síntomas permanecen durante todo el día, y solo el 1.8% de las pacientes refieren ésta sensación únicamente en horas de la mañana. El tiempo, la gravedad y la duración de los síntomas varían ampliamente en las diferentes publicaciones (5, 6).

Cerca del 35% de las mujeres tienen esta condición. Es tan significativa desde el punto de vista clínico, que resulta en ausentismo o pérdida

de horas laborales, además afecta negativamente las relaciones familiares (6).

En la mayoría de las pacientes el inicio de las náuseas típicamente se presenta dentro de las cuatro a seis semanas después del último periodo menstrual, con un pico máximo a la semana nueve, en el 60% de los casos la sintomatología se resuelve finalizando el primer trimestre de la gestación, en el 90% a la semana 20 (3) , sin embargo hasta en el 10% de los casos, los síntomas pueden continuar más allá de la mitad del embarazo, incluso hasta el parto (5) .

La forma más severa de las NVE es la hiperémesis gravídica, la cual se define como unas náuseas y vómito tan suficientemente graves e incontrolables, que son capaces de generar desequilibrio hidroelectrolítico, afectación de la homeostasia, la función renal y el estado nutricional de la paciente; y que a menudo requiere hospitalización, puesto que en caso de no tratarse, puede generar una seria morbilidad materna y fetal incluso llegar a ser una condición fatal. Afecta entre el 0.3 al 3.6% de las embarazadas, de acuerdo con la población estudiada (3), se caracteriza por vómitos persistentes (más de tres episodios por día) que resultan en deshidratación severa, cetonuria, desequilibrio electrolítico tal como hipopotasemia, desgaste muscular y pérdida del peso corporal en más del 5% (4-7).

2.1 Factores de Riesgo

Las mujeres con mayor riesgo de presentar náuseas y vómito durante el embarazo son las mujeres con menor nivel educativo, jóvenes (<20 años), obesas, de raza negra, bajos ingresos económicos, y embarazos múltiples (87% vs. 73% $p<0,01$) (6). La historia médica personal de hiperémesis gravídica, dismotilidad intestinal, migrañas o nauseas asociadas al consumo de anticoncepti-

vos que contienen estrógenos, también tienen un riesgo elevado.

Las náuseas y el vómito están asociados con una disminución de riesgo de aborto, y son menos comunes en las gestantes mayores, multíparas, asiáticas y fumadoras; este hallazgo ha sido atribuido a que esas mujeres tienen volúmenes placentarios pequeños (5,8,9).

En cuanto a los factores propios del embarazo como la enfermedad trofoblástica gestacional, los embarazos múltiples, fetos con triploidía, trisomía 21 o hidrops, tienen mayor riesgo de padecer ésta condición. El riesgo puede aumentar hasta en un 50% si el feto es de sexo femenino. En cuanto al género fetal, varios estudios han encontrado una asociación entre las NVE y el feto de sexo femenino. Usando los datos del registro de nacimiento Sueco, Kallen et al. Encontraron una sobre presentación de 3.068 casos de NVE cuando el recién nacido era de sexo femenino; hallazgos similares se encontraron en un estudio de mujeres hospitalizadas por NVE en el primer trimestre, la probabilidad de que el feto fuera de sexo femenino fue 50% mayor en los casos comparados con los controles de embarazos sanos (O.R. 1,5 IC 95% 1,4 – 1,7) (10).

La localización del cuerpo lúteo puede también actuar como un factor de riesgo, estudios de ultrasonido han mostrado que las mujeres embarazadas experimentan más náuseas y vómito cuando el cuerpo lúteo está ubicado en el ovario derecho, esto puede ser debido a diferencias en el drenaje venoso entre el ovario derecho e izquierdo y una alta concentración de esteroides sexuales cuando el cuerpo lúteo es derecho (10).

2.2 Factores Etiológicos

Las causas de las náuseas y vómito del embarazo y de la hiperémesis gravídica son desconocidas,

sin embargo estudios observacionales indican que esas condiciones se correlacionan estrechamente con los niveles de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) y el tamaño de la masa placentaria, lo cual sugiere que los productos placentarios pueden estar asociados con la presencia y con la severidad de las náuseas y el vómito. Algunas mujeres con embarazo molar hidatiforme completo, en el cual no hay feto presente, tienen náuseas y vómito significativos, lo cual indica que los factores placentarios especialmente la hCG son los responsables y no el feto (3,4). Se considera que la hCG puede estimular la producción de estrógenos desde el ovario, es conocido que el estrógeno incrementa los síntomas de náuseas y vómito.

El fracaso de algunos estudios para hacer evidente la asociación de las NVE con la hCG, puede estar relacionada con la variación de la actividad biológica de diferentes isoformas de la hCG, así como la variación en la susceptibilidad individual de las mujeres al estímulo de los centros de la náusea y el vómito (5).

Además de los estrógenos la progesterona puede estar involucrada; Walsh y colaboradores publicaron un estudio en el que se administró progesterona a mujeres no embarazadas dando como resultado náuseas y vómitos, lo que sugiere que la motilidad gástrica retardada causada por la progesterona podría ser responsable de esta condición (7). Otras potenciales etiologías incluyen prostaglandinas placentarias, serotonina, disfunción tiroidea, incremento en los niveles de leptina, inadecuada regulación del sistema inmune del sistema vestibular, hiperosmia, infección con *helicobacter pylori*, dismotilidad gastrointestinal y el déficit de vitamina B, ya que el uso de multivitamínicos que contienen vitamina B disminuye significativamente la incidencia de las náuseas y vómito (3, 4). Estudios relativamente recientes implican al *Helicobacter*

pylori como una posible causa etiológica, el 61,8% de embarazadas con hiperemesis fueron encontradas positivas para genoma de *H. pylori*, comparadas con 27,6% de embarazadas sin hiperemesis (7).

Aunque algunos autores han sugerido factores psicológicos involucrados en la etiología, debido a estudios observacionales que describen una notable mejoría en pacientes hospitalizadas que permanecen aisladas, y a la teoría psicoanalítica que describe la hiperemesis gravídica como un desorden de somatización e inhabilidad de la mujer para responder a un estrés excesivo (6); hasta el momento carecemos de datos contundentes que así lo soporten; sin conseguir demostrar una asociación significativa entre las NVE y factores como la actitud de la paciente frente a su embarazo, tendencia a síntomas neuróticos, rasgos de personalidad y estatus marital (4, 8, 10).

Podríamos resumir que la etiología de las NVE es probablemente multifactorial, y continúa siendo un diagnóstico de exclusión después de haber descartado otras potenciales causas como gastroenteritis, colecistitis, pancreatitis, pielonefritis o alteraciones hepáticas entre otras (3, 7).

3. PATOGÉNESIS DE LAS NVE

A pesar que en la actualidad se dispone de información suficiente del enfoque terapéutico de las NVE y de la hiperemesis gravídica, la patogénesis hasta este momento sigue siendo aún desconocida (11, 12). En efecto, la asociación causal es el resultado de varias condiciones relacionadas, en consecuencia se estima que los factores inmunológicos, metabólicos, la infección por *Helicobacter pylori*, la dismotilidad gastrointestinal y los factores psicosociales, han sido considerados parte del mecanismo patológico subyacente, ninguna teoría parece proporcionar una adecuada información (11).

3.1 Factores Metabólicos y Hormonales

Se piensa que la hormona gonadotropina coriónica, tiene una implicación en las náuseas y vomito al coincidir temporalmente sus niveles más altos con la mayor expresión de los síntomas, alrededor de las 12 a 14 semanas de gestación. Pero existen estudios contradictorios, lo que hace pensar que es poco probable que sea el único factor contribuyente en la patogénesis. En consecuencia se conoce que la variabilidad de la sintomatología está relacionada con las isoformas o variaciones biológicas de la hormona y por otro lado con las mutaciones de los receptores de la hormona gonadotropina coriónica. La isoforma que no tiene la porción carboxiterminal tiene una vida media corta, en cambio la hiperglicosilada tiene una vida media más larga y por ende mayor acción.

Con respecto a los estrógenos se sabe que estimulan al óxido nítrico por vía oxidasa sintetiza, relajando el músculo liso disminuyendo el tránsito intestinal y el vaciamiento gástrico. La progesterona tiene un efecto similar disminuyendo la contractilidad del musculo liso, disminuye el vaciamiento gástrico, esto se demostró usando elastrogastrografía después de una comida estándar, documentando el ritmo lento de la onda gástrica en mujeres no embarazadas a las cuales se administró la dosis equivalente a los niveles en el embarazo. Las prostaglandinas E2 y la leptina son dos hormonas estimuladas por la hormona gonadotropina coriónica, a nivel placentaria, provocando aversión a los alimentos o hiperoxia, causando náuseas y vómitos. Con relación a los niveles de hormona Tiroestimulante (TSH), se presume que existe una: tirotoxicosis bioquímica, el 60% de las paciente con hiperemesis gravídica cursan elevación de la hormona estimulante de la tiroides. Aunque su papel fundamental en la génesis es incierto, parece ser que los niveles elevados de hormona gonadotropina

coriónica, estradiol, progesterona, causan náuseas y vómitos ya sea por el efecto directo sobre una vía neural indeterminada y/o paralelamente reduciendo el umbral de las náuseas y vómitos en el sistema vestibular o gastrointestinal(11).

Los factores inmunológicos no se precisan con exactitud, pero parece ser que el estado de inanición hace que el sistema inmune se encuentre inicialmente inactivo y este haga un intento para limitar la progresión de la enfermedad. Secundariamente la respuesta inmune materna hiperactiva, conduce a la sobreproducción de las células t ayudadoras tipo I (Help tipo L), estas tienen la capacidad para estimular la producción de interleuquina 4 (IL4) y factor de necrosis tumoral (FNT) que contribuyen a estimular las náuseas y vómitos. Se ha evidenciado aumento de los niveles de interleuquina 6, inmunoglobulina G, inmunoglobulina M, niveles de complementos y linfocitos en esta gestantes. (10, 13, 14)

3.2 Helicobacter Pylori

El helicobacter pylori es una bacteria gram negativa en forma de hélice micro-aerofílica, que puede causar náuseas, distensión y dolor abdominal (13, 15).

Existe una alta incidencia, de más del 90%, de helicobacter pylori en las pacientes con hiperemesis gravídica, parece ser que el mecanismo por el cual se presentan las náuseas y vómitos está dado por el cambio de PH gástrico, por las hormonas esteroideas, así como el aumento de la susceptibilidad dada por los cambios en la inmunidad humoral y celular (15).

Algunos estudio de casos y control encuentran mayor prevalencia de hiperemesis gravídicas en gestantes infectadas con helicobacter pylori, con

un Odds Ratio; OR 4.4 (2.3 -8.5) (10) algunas cepas expresan unos genes con unas propiedades específicas como procesos proinflamatorios, citotóxicos y vacuolización, que los convierte en más patógenos. Esos factores de virulencia como la ureasa y los flagelos son fundamentales para la colonización. Las adhesinas y el ácido siálico de unión a las adhesinas facilitan la unión de la bacteria al epitelio del huésped e inducen la respuesta inflamatoria. Existen dos cepas de expresión conocidas: el antígeno asociado a citotoxina (cAgA) y la citotoxina a vacuolizadora, se ha demostrado mayor tasa de infección por la cepa (cagA), y se asocia a úlceras, cáncer gástrico a la producción de mayores mediadores inflamatorios (15).

No existe evidencia que el embarazo sea un factor de riesgo para la aparición de Novo de la infección por Helicobacter pylori, pero se conoce la reactivación de su latencia durante la gestación. Se plantea que los cambios hormonales inducidos durante el embarazo alteran la inervación y la función eléctrica del estómago, además de ser exacerbado por la infección (15).

Un metaanálisis reciente, publicado en el 2015, hace referencia a que existe una fuerte asociación entre helicobacter pylori e hiperemesis gravídica, debe tenerse en cuenta como un factor de riesgo. La tasa de infección fue significativamente alta en gestante con helicobacter pylori (16) (15).

Se debe realizar la detección de Helicobacter pylori en caso de gestante refractaria al tratamiento y aquellas que se extiendan al segundo trimestre. Hay situaciones que requieren de tratamiento para la erradicación de síntomas intratables con un régimen no teratogénico, sin desconocer que su asociación agrava los síntomas durante la gestación (15, 17).

3.3 Dismotilidad Gastrointestinal

La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede contribuir a síntomas como náuseas y vómitos y se relacionan directamente con la alteración de la presión en reposo del esfínter esofágico inferior y del peristaltismo esofágico (18). Además, en estudios animales se ha observado que el embarazo está asociado con disturbios en la actividad mioeléctrica y mecánica del músculo liso gastrointestinal, a ello se suma la compresión mecánica del útero, y la composición de los alimentos (11). En un estudio clásico de caso y controles, se concluyó que las gestantes sin náuseas ni vómitos tienen un registro de actividad mioeléctrica normal de tres ciclos por minuto, documentada por electrogastrografía cutánea y que la actividad es más inestable y sensible a la ingesta de alimentos. Del mismo modo la presencia de síntomas se relacionaba con disritmias, tal como taquigastria durante el ayuno y en el estado postprandial o bradigastria postprandial durante el embarazo, comparado con un ritmo normal en las pacientes luego de finalización por interrupción voluntaria del embarazo (19). Con relación a la composición de los alimentos, Jednak y colaboradores documentaron que la dieta proteica líquida o sólida disminuye cuantificablemente las náuseas y vómitos en el primer trimestre, con mejoras evidentes 25 minutos luego de la alimentación, no obteniéndose los mismos resultados con la ingesta calórica de carbohidrato graso.

3.4 Factores Psicosociales

La hipótesis inicial hace referencia a una enfermedad psicosomática, caracterizada por conflictos psiquiátricos, rechazo al embarazo no deseado o no planificado, tendencias neuróticas, ambivalencia, histeria, rechazo a la feminidad y depresión, conllevando a sufrir aversión por los alimentos. También se han considerado algunos factores sociocultu-

rales como la pobreza, el desempleo y conflictos conyugales, como otros factores implicados. Las náuseas y vómitos eventualmente no son la causa directa de un síndrome conversivo, pero es notable que las mujeres que tienen algún componente psicológico se entrelacen con la exacerbación de sus síntomas (11, 16).

Por mucho tiempo se ha pensado que el vómito en la gestante es representado por conflictos psicológicos, pero también es posible que sea una consecuencia de la tensión emocional y física de la hiperémesis (16). En un estudio de casos y controles se demostró que en el nivel de estrés, depresión y ansiedad de pacientes con hiperémesis gravídica, fue menor en el tercer trimestre que el grupo control, concluyendo que la angustia psicológica en la hiperémesis es autolimitante (17).

4. HIPEREMESIS GRAVÍDICA (HG)

Las náuseas y los vómitos son sintomatología muy común durante etapas tempranas de la gestación y suelen ser consideradas como parte de la fisiología normal del primer trimestre del embarazo. Sin embargo, estos pueden afectar de manera significativa la calidad de vida de las gestantes, particularmente cuando estos son severos o persistentes (20).

4.1 Definición de HG

La hiperémesis gravídica hace referencia a la forma más severa del espectro de presentación de las náuseas y vómitos durante la gestación. (20, 21). No hay un consenso sobre su definición ni clasificación (atendiendo a nivel de severidad); sin embargo, la mayoría de los autores incluyen la presencia de vómitos que sean persistentes y que desencadenen (en ausencia de otras causas) pérdida de peso pregestacional mayor o igual al 5% (21).

4.2 Incidencia de HG

Entre el 75 y 90% de los embarazos son afectados por náuseas con o sin vómitos en diferentes niveles de severidad, y entre el 0.5 y 2% son afectados por hiperémesis gravídica (21).

Estos síntomas parecen ser más frecuentes en países de occidente y en áreas urbanas, mientras que es relativamente infrecuente en Asia y África. (9, 10).

Se ha sugerido que las primigestantes jóvenes se afectan con más frecuencia que las multigestantes mayores (22).

4.3 Factores de Riesgo de HG

El antecedente de náuseas y vómitos antes de la gestación, asociado a uso de medicación a base de estrógenos, al movimiento o a migraña, aumentan el riesgo de ocurrencia de estos síntomas durante la gestación (23).

Mujeres con gestación múltiple, con enfermedad trofoblástica gestacional, con hipersensibilidad olfatoria, con reflujo gastroesofágico o sin uso de suplementos vitamínicos en el periodo periconcepcional, también tienen mayor riesgo de presentar hiperémesis gravídica (24-30).

4.4 Etiología de HG

Las causas y los mecanismos por medio de los cuales se produce la hiperémesis gravídica permanecen aún desconocidos. Sin embargo se han postulado varias teorías:

- Factores psicológicos: se ha descrito que trastornos de somatización o una respuesta al estrés podrían explicar la hiperémesis (31, 32)

- Factores hormonales: se ha indicado que concentraciones elevadas de estrógenos y progestágenos podrían estar relacionadas con la aparición de hiperémesis, mediante la relajación de musculatura de la boca, enlentecimiento de la peristalsis gastrointestinal y retardo del vaciamiento gástrico (33, 34). Los niveles séricos de β -hCG son mayores en mujeres con hiperémesis que en las que no tienen este desorden, además los vómitos suelen ser peores en mujeres con gestación múltiple o embarazo molar; lo cual respalda la teoría hormonal (35, 36) Sin embargo estos hallazgos no son consistentes (37)
- Motilidad gastrointestinal anormal: motilidad disminuida o disrítica (10). Se ha observado también que el esfínter esofágico inferior se encuentra relajado durante la gestación, favoreciendo reflujo gastroesofágico y las náuseas, sin embargo si este fuera el mecanismo desencadenante, la hiperémesis fuera peor a mayor edad gestacional, lo cual no ocurre (38).
- *Helicobacter pylori*: se cree que su presencia en mujeres gestantes puede jugar un papel desencadenante de la enfermedad en algunos casos (39).
- Otras: deficiencia de zinc, alteración en niveles de lípidos, cambios en el sistema nervioso autónomo, factores genéticos e inmunológicos han sido también descritos pero con resultados inconsistentes y con pobre valor predictivo (10, 40)

El diagnóstico es principalmente clínico y usualmente de exclusión. La paciente manifiesta varios vómitos al día, con o sin intolerancia a la vía oral. Es clave la ausencia de otra sintomatología como fiebre, dolor abdominal, cefaléa o alteraciones neurológicas. Se debe siempre hacer diagnóstico

diferencial con otras patologías que presentan vómitos (39).

La hiperémesis gravídica representa el espectro más grave de los vómitos durante la gestación, suele ser progresiva hasta llegar a vómitos persistentes con intolerancia a la ingesta y pérdida ponderal mayor al 5% del peso pre-gestacional (39, 41-43).

Las mujeres que presentan aparición de síntomas luego de la semana nueve, más de 4-5 vómitos al día, intolerancia a vía oral y/o pérdida ponderal mayor del 5% requieren estudios complementarios (41, 42).

La ecografía obstétrica puede ser de utilidad, dado que los embarazos múltiples y la enfermedad trofoblástica presentan vómitos con mayor frecuencia (39).

5. DIAGNÓSTICO, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EXAMEN FÍSICO DE LAS NVE

La NVE se caracteriza por la presencia de náuseas, vómito, sialorrea, arcadas, alteraciones de la calidad de vida y cuadro clínico muy específico secundario, intolerancia total o parcial a la ingesta de algunos alimentos. (3, 43, 44). Los síntomas se inician en forma temprana en el embarazo, a partir de las 4 a 6 semanas con un pico máximo de los síntomas entre las 8 a 12 semanas y generalmente van disminuyendo a partir de las 13 a 14 semanas y desaparecen rutinariamente entre las 18 a 20 semanas. Un 10% de pacientes siguen siendo sintomáticas más allá de las 22 semanas; la mayoría de las pacientes con NVE tiene signos vitales normales y el examen físico en la mayoría de las pacientes es normal; se deben descartar elementos de hipotensión especialmente ortostática, taquicardia, deshidratación, síntomas y signos de desequilibrio hidroelectrolítico (astenia, adinamia,

calambres musculares, hipomotilidad muscular); se debe examinar muy cuidadosamente el abdomen de la paciente para descartar procesos de alteración gástrica (gastritis, reflujo gastro-esofágico, hernia hiatal), hepática (colelitiasis, colecistitis), o renal (litiasis renal, pielonefritis) (44-47).

La deshidratación de estado variable y la hipotensión ortostática son más frecuentes en la hiperémesis gravídica (44, 45).

5.1 Diagnóstico Diferencial

La gran mayoría de pacientes que consultan por náuseas y/o vómito en el primer trimestre, son consideradas NVE. Sin embargo, si los cambios generales tales como fiebre, síntomas urinarios, digestivos especialmente en los hábitos intestinales tales como dolor abdominal, vómito biliar, estreñimiento severo, síndrome diarreico; los objetivos de la historia clínica tanto como el de la anamnesis (interrogatorio) así como el del examen físico, será descartar otras causas o diagnóstico diferencial (48, 49).

Los elementos más frecuentes del Diagnóstico diferencial de la emesis gravídica son: reflujo gastroesofágico, gastritis, esofagitis, colitis, úlcera péptica, obstrucción intestinal, colecistitis aguda, colelitiasis, pancreatitis, apendicitis, gastroenteritis, parasitosis, nefrolitiasis, pielonefritis, hepatitis, enfermedad celiaca, porfiria, anemia drepanocítica en fase aguda de dolor abdominal, disfunción tiroidea, diabetes mellitus pregestacional descompensada, enfermedades autoinmunes intestinales (44, 46, 47, 50).

Dentro del diagnóstico diferencial de la emesis gravídica, como se mencionó anteriormente, la adecuada evaluación de la historia clínica completa es muy importante.

Los exámenes solicitados habitualmente son: si no tiene comprobación de la gestación, test de embarazo especialmente beta HCG cuantitativa para confirmar gestación y posible edad gestacional; rutinariamente en las pacientes que consultan con náuseas y vómito, adicionalmente se solicita hemograma, parcial de orina y electrolitos; habitualmente no se solicitan otros laboratorios; pero si existen dudas en el diagnóstico se deberán tomar otros exámenes según la sospecha de diagnóstico diferencial.

Las imágenes radiográficas en general no son necesarias para el diagnóstico de emesis gravídica. El ultrasonido pélvico puede ser considerado para documentar la gestación y evaluar las condiciones que aumentan el riesgo de emesis gravídica, como la gestación múltiple. La ecografía abdominal que incluye la valoración del hígado, páncreas, riñones, también es un elemento adicional para descartar elementos etiológicos de diagnóstico diferencial. Radiografías abdominales por lo general no son útiles y aunque se plantea un muy bajo riesgo para el embrión o feto, son todavía contraindicadas parcialmente durante el primer trimestre. La endoscopia superior o gástrica se puede realizar de manera segura en el embarazo y se puede indicar para descartar la gastritis, infección por *helicobacter pilory*, reflujo gastroesofágico, úlcera gástrica o duodenal. En muchos protocolos o guías institucionales se considera que en pacientes con náuseas, vómitos y hemorragia digestiva alta, se debe indicar la endoscopia digestiva alta (43, 45).

6. MORBILIDAD MATERNA

La morbilidad de las NVE (la de la hiperémesis se trató en otro punto) se relaciona directamente con los síntomas que genera (51, 52). De acuerdo con un estudio de Lacroix et al., (52) aproximadamente el 80% de los síntomas se generan durante el día,

mientras que aquellas que tan solo lo reportan en la mañana son el 1.8%. Las náuseas están presentes entre el 50 y 80% de las pacientes (21). El vómito y las arcadas pueden estar presentes en el 50% de las embarazadas.

La presencia de encefalopatía de Wernicke (53, 54), avulsión esplénica (55), ruptura esofágica (55), neumotórax (56), o de necrosis tubular aguda (57) usualmente se relacionan con el extremo del espectro de la enfermedad, en lo que se ha denominado hiperémesis gravídica (58, 59).

La presencia de comorbilidades psicológicas tales como depresión, somatización e hipocondrismo, como consecuencia de NVE suelen ser altas, y suelen además tener una relación directa con la severidad de la enfermedad (3, 60).

7. RESULTADOS PERINATALES

Los resultados perinatales en NVE sin complicaciones o comorbilidades, o en casos leves o moderados no suelen alterarse (61) y usualmente se han relacionado con enfermedad severa. Los resultados perinatales adversos más ampliamente estudiados para NVE y para HG son parto pretérmino (PP), bajo peso al nacer (BPN) y pequeño para la edad gestacional (PEG). Los resultados obtenidos muestran datos contradictorios. Mientras algunos estudios reportan que el BPN no se incrementa en la pacientes con HG (62-64), un metaanálisis reciente (64) revela que puede existir una relación entre HG y BPN <2.500 g (OR 1,42 IC 95% 1,27-1,58), así como una mayor posibilidad de feto PEG (OR 1,28 IC 95% 1,02-1,6), y un incremento en el riesgo para PP (OR 1.32 (IC 95% 1,04-1,68). Este metaanálisis también reporta que no se observa un incremento en la posibilidad de un Apgar <7 al nacer, ni un incremento en la posibilidad de defectos estructurales ni de muerte perinatal. No obstante lo anterior, la heterogeneidad en la definición de HG,

en los resultados perinatales adversos y en el ajuste para variables confusoras en los estudios incluidos, dificultan la generalización de los resultados.

Los estudios que evalúan la relación entre NVE y aborto reportan una tasa menor de pérdida gestacional en el grupo de NVE, lo más probable es que sea relacionado con una síntesis placentaria robusta en un embarazo sin complicaciones (65).

8. TRATAMIENTO

Como en todo tratamiento, hay medidas preventivas y medidas curativas (o paliativas, en este caso).

8.1 Medidas Preventivas

Pueden usarse en mujeres que, sin presentar aún NVE, estarían en alto riesgo de presentarlo, esto es en mujeres que tengan una o más de las siguientes características (21, 65, 66):

- Antecedente de NVE.
- Embarazo múltiple.
- Hipertiroidismo.
- Antecedente de náuseas o vómitos con el uso de anticonceptivos orales.
- Antecedente familiar de primer grado con hiperemesis gravídica (HG).
- Antecedente de presencia de *H. Pylori* no tratado o con tratamiento incompleto (en los últimos tres meses).
- Antecedente de enfermedad ácido péptica diagnosticada en los últimos tres meses.

Estas medidas incluyen (21, 65, 66):

- a. Ingesta de multivitamínicos pre-concepcionales que contengan vitamina B6 (3 meses pre-concepción).
- b. Medidas dietéticas como:

- Ingesta de comidas menos abundantes y más frecuentes (5 raciones al día).
 - Evitar comidas grasas o picantes.
 - Evitar tabletas que contengan hierro.
 - Evitar olores fuertes a comida.
 - Ingesta de bebidas frías de preferencia ácidas o agrídulces.
- c. Considerar la opción de usar Doxilamina 10 mg + Piridoxina 10 mg 2 tabletas vía oral al acostarse, hasta la semana 12 (65).
 - d. En caso de enfermedad ácido péptica (sin NVE), está indicado el uso de antiácidos en gel o de inhibidores de bomba de protones que sean categoría B de FDA (excluye el omeprazol). Se consideran seguros en el embarazo (67).

8.2 Tratamiento

El tratamiento puede analizarse desde tres perspectivas:

1. Medidas no farmacológicas.
2. Medidas farmacológicas.
3. Manejo intrahospitalario.

8.2.1. Medidas no farmacológicas

Las medidas generales que acompañan cualquier tratamiento para NVE son muy importantes e incluyen (65-67):

- Mantener una adecuada hidratación – tomar al menos 2 litros de agua por día.
- Evitar el estómago totalmente vacío o muy lleno – Dieta fraccionada con ingestas cada 1 a 2 horas.
- Separar sólidos de líquidos .
- Consumir porciones pequeñas, no grasosas.
- Eliminar alimentos fuertes en olor o sabor (muy condimentados).
- Eliminar bebidas alcohólicas y cigarrillo.

- Tomar meriendas entre comidas con frutos secos y alimentos ricos en proteínas.
- Descontinuar los multivitamínicos con hierro en el embarazo temprano.
- Incrementar consumo de alimentos y bebidas frías, lo cual ayuda a disminuir sabores metálicos.
- Promover ingesta de alimentos ricos en carbohidratos en la mañana.

Actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar terapias alternativas como acupuntura, presión sobre puntos nerviosos, moxibustión, hipnosis o extractos herbales (21, 65).

Si bien la evidencia con el uso del jengibre no es concluyente, un metaanálisis demostró que su uso podría reducir la sensación de náuseas en el embarazo (68).

8.2.2. Medidas farmacológicas

Primera línea de tratamiento

Doxilamina (Antihistamínico) 10 mg + Piridoxina (vitamina B6) 10 mg, combinación aprobada por FDA y que tiene categoría A para su uso en el embarazo (65, 66). Dosis inicial: 2 tabletas en la noche al acostarse. Si el tercer día no se han logrado controlar los síntomas, se añade una tableta adicional en la mañana al levantarse. Si al cuarto día persisten los síntomas se añade una tableta a media tarde. Con esta terapia, puede lograrse éxito terapéutico en el 70% de los casos (21, 65, 66, 69-72).

El evento adverso más común es la somnolencia leve (hasta en un 10% de pacientes). Si al quinto día no hay control de los síntomas, se pasa a segunda línea de tratamiento. Si hay control del cuadro clínico, se continúa con la dosis con la que se logró el control hasta la semana 13 de gestación. Si hay recaída se lleva hasta la dosis tope de 4 tabletas al

día y si no hay control, se continúa con la segunda línea de tratamiento (21, 65, 66, 69, 70, 72).

Segunda línea de tratamiento

- a. Dimenhidrinato (Antihistamínico, antimuscarínico y anticolinérgico). Dosis: 50 mg cada 6-8 horas vía oral. Categoría B de FDA. Efecto secundario más común: somnolencia (frecuente e importante) y letargia. Tener precaución al conducir vehículos o trabajar con máquinas eventualmente peligrosas y en pacientes con epilepsia, ya que puede inducir crisis convulsivas. Interacción con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y antidepresivos. Continuar simultáneamente con Doxilamina-Piridoxina (21, 65, 66, 69-72)
- b. Metoclopramida (Gastrocinético, bloqueador de receptores dopaminérgicos sin actividad antipsicótica). Categoría B de FDA. Dosis: 10 mg cada 8 horas vía oral (media hora antes de los alimentos). La metoclopramida incrementa la excreción de catecolaminas, por lo que se debe administrar con precaución a sujetos con hipertensión y a pacientes tratados con inhibidores de la MAO. Si hay intolerancia a la vía oral, puede usarse la vía intramuscular, una ampolla de 10 mg cada 8 horas. Continuar simultáneamente con Doxilamina-Piridoxina (21, 65, 66, 69-72)

8.2.3. Manejo hospitalario

Está indicada la hospitalización cuando en un término de 24-48 horas no hay respuesta clínica.

Criterios de hospitalización: (65, 72)

- a. Deshidratación moderada.
- b. Anormalidades electrolíticas severas.
- c. Acidosis.

- d. Infección.
- e. Malnutrición.
- f. Pérdida de peso mayor al 5% en relación con estado pre-concepcional.
- g. Pacientes que podrían requerir alimentación parenteral.

Manejo intrahospitalario:

- a. Reposición hidroelectrolítica: Dextrosa 10 % 500 cc /8 horas alternado con Ringer Lactato o Suero Fisiológico 500 cc/8-12 horas hasta corregir el trastorno electrolítico (66).
- b. En pacientes que requieren fluidoterapia y que presentan clínica de vómitos durante más de tres semanas se recomienda añadir suplementos de tiamina (vitamina B1) intravenosa a dosis de 100 mg/d durante 2-3 días (1 vial de 100 mg/día) (66)
- c. En pacientes que presenten alteración electrolítica, se asociará 10-20 mEq de Cloruro de Potasio + en cada Dextrosa durante 24-48 horas o hasta corregir el trastorno hidro-electrolítico (66).
- d. Valoración por Trabajo Social y, en casos especiales, por Psiquiatría o Psicología
- e. No se recomienda suprimir totalmente la vía oral y, antes por el contrario, ofrecer líquidos orales con prudente frecuencia
- f. Metoclopramida 10 mg cada 8 horas IV (21, 65, 66, 68-72)
- g. Si persiste el cuadro de HG, asociar Ondansetrón (Antagonista altamente selectivo de los receptores S3 de Serotonina -5HT3-) 8 mg cada 8-12 horas diluidos en la solución IV (diluir en 50 cc y administrar en un tiempo de 15-30 minutos) o administrar 1 mg/hora en el líquido IV que se esté suministrando (21, 65, 66, 68-72). Es categoría B de FDA.
- h. Si no hay respuesta, la paciente debe ser manejada en una Unidad de Cuidado Crítico por especialistas en Medicina Perinatal.

- i. No se recomienda el uso de esteroides, salvo circunstancias excepcionales ya que son categoría C y, antes de la semana 10, categoría D de FDA, pues se han asociado a fisuras labiales o palatinas en el feto cuando se administran por debajo de la semana 10 (66)
- j. Pacientes que continúan con pérdida de peso corporal e intolerancia a vía oral, debe considerarse la alimentación enteral con sonda nasogástrica antes de la hiper-alimentación parenteral. Con este procedimiento, se espera mejoría del cuadro clínico en un término de 2-5 días (67)

Criterios de egreso

- 24 horas sin vómito
- Electrolitos normales, BUN, Creatinina y Hematocrito
- Diuresis adecuada
- Tolerancia a vía oral
- Estabilización de la pérdida de peso

CONCLUSIÓN

Las náuseas y vómitos del embarazo son una condición que afecta tanto a la madre como al feto, pero si se reconocen los síntomas oportunamente y se indica el tratamiento pertinente, se disminuyen de manera importante las potenciales complicaciones. Las bases fisiopatológicas son bien conocidas, luego la búsqueda de los factores de riesgo es pertinente.

La exploración de nuevas intervenciones farmacológicas en mujeres embarazadas para la prevención y el tratamiento de las NVE, sigue siendo difícil de alcanzar, pero se propone un esquema práctico de fácil seguimiento. Es una entidad multifactorial que requiere un manejo integral.

REFERENCIAS

1. Denis C. Doctissimo 2016. Tomado de: www.salud.doctissimo.es/diccionariomedico.
2. Colombia ANdMd. Diccionario Académico de la Medicina 2016. Tomado de: www.dic.idiomamedico.net
3. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*. 2000;59(4):781-800.
4. Herrell HE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014;89(12):965-70.
5. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010;363(16):1544-50.
6. Taylor Tricia. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Australian Prescriber* 2014;47:42-5.
7. Haro K, Toledo K, Fonseca Y, Arenas D, Arenas H, Leonher K. Hiperemesis gravídica: manejo y consecuencias nutricionales; reporte de caso y revisión de literatura. *Nutrición Hospitalaria* . 2015; 31(2): 988-91 pp.
8. Enrique ZFC. Náuseas y vómitos durante el embarazo. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología*. 2010;15(2): 40-9.
9. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:26.
10. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(2):309-34, vii.
11. Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. Helicobacter pylori and pregnancy-related disorders. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):654-64.
12. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:719-25.
13. Shaban MM, Kandil HO, Elshafei AH. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):101-5.
14. Mansour GM, Nashaat EH. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(4):843-7.
15. Li L, Zhou X, Xiao S, Gu H, Zhang G. Helicobacter pylori Infection Is Associated with an Increased Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:278905.
16. Cardwell MS. Pregnancy sickness: a biopsychological perspective. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(10):645-52.
17. 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.
18. Ramya RS, Jayanthi N, Alexander PC, Vijaya S, Jayanthi V. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study. *Trop Gastroenterol*. 2014;35(3):168-72.
19. Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, Giorgio I. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: a cutaneous electrogastric study. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(6):702-7.
20. Nuangchamnong N, Niebyl J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. *Int J Womens Health*. 2014;6:401-9.
21. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD007575.
22. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985;66(5):612-6.
23. Gideon K, Herbert W, Gooswn T M. Nausea and vomiting of pregnancy. *APOG educational series on Women`s health issues*. 2011:1-26.
24. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S215-9.
25. Basso O, Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiology*. 2001;12(6):747-9.
26. Brandes JM. First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1967;30(3):427-31.
27. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med*. 2008;53(8):629-33.
28. Emelianova S, Mazzotta P, Einarson A, Koren G. Prevalence and severity of nausea and vomiting of pregnancy and effect of vitamin supplementation. *Clin Invest Med*. 1999;22(3):106-10.
29. Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, Técsői A, Hanck A, Kunovits G. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea

- and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 1992;251(4):181-5.
30. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(4):270-2.
 31. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S210-4.
 32. Matteson S, Roscoe J, Hickok J, Morrow GR. The role of behavioral conditioning in the development of nausea. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S239-43.
 33. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):639-44.
 34. O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem.* 1991;37(5):667-72.
 35. Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(4):345-50.
 36. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(5):1333-7.
 37. Soules MR, Hughes CL, Garcia JA, Livengood CH, Prystowsky MR, Alexander E. Nausea and vomiting of pregnancy: role of human chorionic gonadotropin and 17-hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol.* 1980;55(6):696-700.
 38. Brzana RJ, Koch KL. Gastroesophageal reflux disease presenting with intractable nausea. *Ann Intern Med.* 1997;126(9):704-7.
 39. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):150.e1-15.
 40. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S184-9.
 41. Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S228-31.
 42. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):71.e1-7.
 43. Ashkenazi-Hoffnung L, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Evaluation of the efficacy and safety of bi-daily combination therapy with pyridoxine and doxylamine for nausea and vomiting of pregnancy. *Isr Med Assoc J.* 2013;15(1):23-6.
 44. De la Torre Bulnes M. Complicaciones gastrointestinales en el embarazo. Clases de Residentes 2007, Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. 2007:1-29.
 45. Niebyl JR, Briggs GG. The pharmacologic management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Fam Pract.* 2014;63(2 Suppl):S31-7.
 46. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Bassett P. Analgesia with sevoflurane during labour: ii. Sevoflurane compared with Entonox for labour analgesia. *Br J Anaesth.* 2007;98(1):110-5.
 47. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Paediatr Drugs.* 2014;16(3):199-211.
 48. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:809787.
 49. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(1):22-30.
 50. Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. *The New England Journal of Medicine.* 2010;363: 1544 - 50
 51. Louik C, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(4):270-8.
 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):931-7.

53. Di Gangi S, Gizzo S, Patrelli TS, Saccardi C, D'Antona D, Nardelli GB. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum: from the background to the present. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1499-504.
54. Mathew M, Mohan AK, Jacob PC. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Neurosciences (Riyadh).* 2007;12(3):267-8.
55. Nguyen N, Deitel M, Lacy E. Splenic avulsion in a pregnant patient with vomiting. *Can J Surg.* 1995;38(5):464-5.
56. Liang SG, Ooka F, Santo A, Kaibara M. Pneumomediastinum following esophageal rupture associated with hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2002;28(3):172-5.
57. Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, Armenti VT. Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. *J Matern Fetal Med.* 1999;8(4):164-7.
58. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):695-703.
59. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(3):597-605.
60. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK, et al. Psychological factors and hyperemesis gravidarum. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(5):471-7.
61. Zhang J, Cai WW. Severe vomiting during pregnancy: antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology.* 1991;2(6):454-7.
62. Järnfelt-Samsioe A, Eriksson B, Waldenström J, Samsioe G. Some new aspects on emesis gravidarum. Relations to clinical data, serum electrolytes, total protein and creatinine. *Gynecol Obstet Invest.* 1985;19(4):174-86.
63. Chin RK. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. An epidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(3):278.
64. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(11):1302-13.
65. Practice Bulletin No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e12-24.
66. Palacio M. Guía Clínica: Hiperemesis Gravidica. *Protocolos Medicina Fetal y Perinatal - Servei de Medicina Maternofetal – ICGON 2014:1-4.*
67. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2010;363(22):2114-23.
68. 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.
69. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Womens Health.* 2010;2:241-8.
70. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Can Fam Physician.* 2007;53(12):2109-11.
71. Clark SM, Costantine MM, Hankins GD. Review of NVP and HG and Early Pharmacotherapeutic Intervention. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:252676.
72. Maltepe C, Koren G. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum--a 2013 update. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(2):e184-92.

Recibido: Mayo 2, 2016
Aceptado: Mayo 17, 2016

Correspondencia:
molina.saulo@urosario.edu.co
smolina@fucsalud.edu.co