



Caracterización terapéutica oral de la hiperémesis gravídica

Oral therapeutic characterization of hyperemesis gravidarum

Caracterização terapêutica oral da hiperemese gravídica

Karina Elizabeth Guartazaca-Yunga ^I
kguartaza1@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0009-8936-5236>

Jaime Julio Siquihua-Quizhpe ^{II}
jsiquihua1@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-3877-1623>

Sixto Isaac Chilibuquina-Villacis ^{III}
schilibuquina@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-6784-5348>

Correspondencia: kguartaza1@utmachala.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 20 de noviembre de 2024 * **Aceptado:** 03 de diciembre de 2024 * **Publicado:** 07 de enero de 2025

- I. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- II. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- III. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Docente Titular de Embriología y Medicina Forense UTMACH, Machala, Ecuador.

Resumen

La hiperémesis gravídica (HG) es una condición caracterizada por náuseas y vómitos intensos durante el embarazo, con posibles consecuencias graves para la salud materna y fetal si no se trata adecuadamente. El tratamiento oral es la primera opción en casos leves a moderados, buscando aliviar síntomas y evitar la hospitalización. Objetivo: caracterizar la terapéutica oral de la hiperémesis gravídica. Metodología: se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de la literatura sobre el tratamiento oral de la HG, se llevaron a cabo búsquedas en bases de datos como PubMed, Scielo, Google Scholar y ScienceDirect, usando términos y descriptores específicos. Resultados: la combinación de doxilamina y piridoxina reduce significativamente los síntomas sin los riesgos asociados con tratamientos más invasivos. Los antihistamínicos como el dimenhidrinato y la difenhidramina son opciones de segunda línea, también se encontró a la metoclopramida como eficaz, pero su uso se ha asociado a efectos secundarios. La mirtazapina emerge como una posible alternativa en futuras investigaciones. Conclusión: la combinación de doxilamina y piridoxina es recomendada como primera línea, mientras que los antihistamínicos (dimenhidrinato, difenhidramina) y la metoclopramida son de segunda línea, siendo esta última como opción en casos resistentes.

Palabras clave: Terapéutica oral; Hiperémesis gravídica; Alivio de síntomas.

Abstract

Hyperemesis gravidarum (HG) is a condition characterized by intense nausea and vomiting during pregnancy, with potential serious consequences for maternal and fetal health if not treated properly. Oral treatment is the first option in mild to moderate cases, seeking to relieve symptoms and avoid hospitalization. Objective: to characterize the oral therapy of hyperemesis gravidarum. Methodology: a descriptive and retrospective study of the literature on oral treatment of HG was conducted, searches were carried out in databases such as PubMed, Scielo, Google Scholar and ScienceDirect, using specific terms and descriptors. Results: the combination of doxylamine and pyridoxine significantly reduces symptoms without the risks associated with more invasive treatments. Antihistamines such as dimenhydrinate and diphenhydramine are second-line options, metoclopramide was also found to be effective, but its use has been associated with side effects. Mirtazapine emerges as a possible alternative in future research. Conclusion: The combination of

doxylamine and pyridoxine is recommended as first line, while antihistamines (dimenhydrinate, diphenhydramine) and metoclopramide are second line, the latter being an option in resistant cases.

Keywords: Oral therapy; Hyperemesis gravidarum; Symptom relief.

Resumo

A hiperemese gravídica (HG) é uma condição caracterizada por náuseas e vômitos intensos durante a gravidez, com potenciais consequências graves para a saúde materna e fetal se não for tratada adequadamente. O tratamento oral é a primeira opção nos casos ligeiros a moderados, procurando aliviar os sintomas e evitar internamentos. **Objectivo:** caracterizar a terapêutica oral da hiperemese gravídica. **Metodologia:** foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo da literatura sobre o tratamento oral do HG, foram realizadas pesquisas em bases de dados como a PubMed, Scielo, Google Scholar e ScienceDirect, utilizando termos e descritores específicos. **Resultados:** A combinação de doxilamina e piridoxina reduz significativamente os sintomas sem os riscos associados a tratamentos mais invasivos. Os anti-histamínicos como o dimenidrinato e a difenidramina são opções de segunda linha, a metoclopramida também se mostrou eficaz, mas o seu uso tem sido associado a efeitos secundários. A mirtazapina surge como uma possível alternativa em futuras pesquisas. **Conclusão:** a combinação de doxilamina e piridoxina é recomendada como primeira linha, enquanto os anti-histamínicos (dimenidrinato, difenidramina) e metoclopramida são de segunda linha, sendo esta última uma opção em casos resistentes.

Palavras-chave: Terapêutica oral; Hiperemese gravídica; Alívio dos sintomas.

Introducción

La hiperémesis gravídica (HG) se define como la presencia de náuseas y vômitos intensos y persistentes durante el embarazo, de gravedad variable y etiología multifactorial, históricamente relacionados con niveles elevados de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) y en la actualidad se estudia un componente genético asociado al GDF15 e IGFBP7; a diferencia de la emesis que no alteran el estado general de la paciente ni impide su correcta alimentación (1).

Es un tema de creciente preocupación para la salud pública debido a sus graves implicaciones para la salud materna y fetal si no se aborda adecuadamente. Las complicaciones maternas incluyen los desequilibrios de electrolitos y líquidos, deshidratación, desnutrición, encefalopatía de Wernicke,

lesiones de mallory-weiss y avulsión esplénica. Referente a las complicaciones fetales, estas pueden abarcar bajo peso al nacer, parto prematuro y tamaño del neonato no compatible con la edad gestacional, incluyendo posibles complicaciones a largo plazo como la afectación del neurodesarrollo (2,3) .

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la hiperémesis gravídica debuta en 1 de cada 200 embarazadas; y a nivel mundial la hiperémesis gravídica afecta entre el 0.5 al 3 % de las gestantes. Según estadísticas epidemiológicas, la prevalencia reportada en mujeres asiáticas sigue patrones de hasta un 10% del total de gestantes, o como en Chile donde la prevalencia según la tasa de egresadas es de 14.11 por cada 100. 000 según los datos registrados de 2020. En Ecuador, aproximadamente 4 de cada 1000 cursan con la patología obstétrica, acompañada de la necesidad de requerir manejo hospitalario oral y/o parenteral (4–6) .

El tratamiento oral de la hiperémesis gravídica se establece como el primer paso en casos leves a moderados debido a su accesibilidad y facilidad de administración. La gravedad de la HG se determina utilizando criterios diagnósticos específicos, como la Escala de Hiperémesis Gravídica (HELP), que evalúa la frecuencia y severidad de los vómitos, así como el impacto en la ingesta de alimentos y líquidos. Esta estrategia inicial busca aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida de las pacientes para evitar la hospitalización (7,8) .

Las terapias farmacológicas usadas van desde vitamina B6 (piridoxina), antieméticos (Ondasentrón, metoclopramida), antihistamínicos (Doxilamina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina) y fenotiazinas (prometazina). Además de medidas de hidratación, reposición hidroelectrolítica, uso de corticoides, nutrición parenteral y estancia hospitalaria en casos severos (9).

El manejo de la hiperémesis gravídica carece de un enfoque terapéutico estandarizado debido a las variables clínicas específicas que se pueden presentar en cada paciente; el abordaje de esta condición ha implicado una serie de medidas basadas en su severidad clínica, que van desde cambios en la dieta y el estilo de vida, hasta intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, ante ello presentamos esta investigación para dilucidar esquemas que beneficien la salud de estas pacientes.

Por ende, el objetivo de este trabajo es: Caracterizar la terapéutica oral de la hiperémesis gravídica mediante la revisión de la literatura que contribuya al control de los síntomas mejorando el bienestar materno-fetal.

Metodología

Estudio descriptivo, analítico y retrospectivo realizado mediante una revisión bibliográfica de la literatura médica relacionada con la terapéutica oral de la hiperémesis gravídica. Se llevó a cabo búsquedas en bases de datos como: PubMed, Scielo, Google Scholar y ScienceDirect, utilizando operadores booleanos (AND, OR, NOT) y descriptores MeSH. En PubMed, Scielo y ScienceDirect se utilizaron los términos “Hyperemesis Gravidarum” OR “hiperemesis” AND “pregnancy” AND “treatment”, mientras que en Google Scholar se emplearon “hyperemesis gravidarum” OR “hyperemesis” AND “pregnancy” AND treatment e, Hyperemesis Gravidarum AND treatment.

Se consideraron artículos publicados en los últimos cinco años, disponibles en texto completo, libre acceso, abarcando ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorios y revisiones, en los idiomas español e inglés.

Se aplicaron filtros de disponibilidad de texto, tipo de artículo, fecha de publicación e idioma, excluyendo a los estudios que no cumplieron con estos criterios.

Para la presentación de los resultados se utilizó el diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), facilitando la estructuración y presentación de los datos.

Resultados

En base a la revisión bibliográfica se presentan datos relevantes con relación a estrategias terapéuticas recomendadas, su efectividad y condiciones de seguridad para la implementación de la terapéutica oral a instaurarse en la hiperémesis gravídica (Ver tabla 1).

Tabla 1: Hallazgos de las intervenciones terapéuticas para la hiperémesis gravídica

Autores	Año/País	Intervención/control	Conclusión
Rojas LA, Cruz BH, Rojas LA, Rojas AE, Rojas AE, Villagómez MD.	2023 Ecuador	Revisión bibliográfica: Publicaciones de los últimos cinco años (desde 2018 hasta la actualidad)	La primera opción de tratamiento es la piridoxina, si está sola no es suficiente, se recomienda combinarla con doxilamina (2 tabletas de 10mg al acostarse), aumentando 4 tabletas/día si es necesario. En caso de no obtener mejoría, se pueden usar antihistamínicos (dimenhidrinato, meclizina o difenhidramina, 25-50mg c/4-6h), aunque pueden causar efectos secundarios. Si los síntomas persisten, se puede considerar metoclopramida (5-10mg c/6-8h), con un riesgo leve de defectos congénitos graves. En casos resistentes, añadir ondansetrón (4mg c/8h), con un pequeño aumento del riesgo de malformaciones cardíacas (1).
Carrión J.	2021 Ecuador	Revisión bibliográfica: Consensos y protocolos en PubMed y Cochrane Jama	El tratamiento de primera elección es doxilamina 10mg + piridoxina 10mg (2 tabletas nocturnas, categoría A). Si los síntomas persisten tras tres días, añadir una tableta al levantarse y otra a media tarde al cuarto día si es necesario y continuar hasta la semana 13. Si no hay control al quinto día, pasar a segunda línea: dimenhidrinato 50mg c/6-8h o metoclopramida 10mg c/8h (categoría B). Ondansetrón contraindicado en el primer trimestre (10).
Yu Z, Qi K, Prasad A, Xian W, Nalliah S.	2020 Sydney	Revisión bibliográfica: PubMed, Cochrane y ScienceDirect	Metoclopramida es un antiemético seguro y eficaz, recomendado como Grado II-2B (SOGC) y Grado B (RCOG). Doxilamina+piridoxina es más efectiva que piridoxina sola, recomendada como tratamiento de primera línea en cuatro GPC. Ondansetrón, con evidencia moderada (LOE-II, Grado C), es segunda línea para casos graves, recomendado después del primer trimestre con asesoramiento adecuado (11).
Sánchez F.	2022 Ecuador	Revisión bibliográfica: Publicación de los últimos 5 años de	Las terapias farmacológicas incluyen antihistamínicos como doxilamina más piridoxina, meclizina, dimenhidrinato y difenhidramina, sin asociación con

	<p>Pubmed, Scopus o Web of Science</p>	<p>malformaciones fetales. Ondansetrón, más efectivo que doxilamina-piridoxina, puede causar efectos secundarios. También se utilizan antagonistas de la dopamina como metoclopramida (el más efectivo), prometazina y droperidol(12).</p>
<p>Jennings LK, 2021 Mahdy H. EE. UU.</p>		<p>Según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG): Primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piridoxina (10-25 mg) + doxilamina (12.5 mg) 3-4 veces/día; Piridoxina (10 mg) + doxilamina (10 mg) hasta 4 veces/día; Piridoxina (20 mg) + doxilamina (20 mg) hasta 2 veces/día. <p>Segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dimenhidrinato (25-50 mg cada 4-6 horas VO); Difenhidramina (25-50 mg cada 4-6 horas VO); Prometazina (12.5-25 mg cada 4-6 horas VO o rectal). <p>Tercera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida, ondansetrón, prometazina (13).
<p>Jansen LAW, Shaw V, 2024 Grooten IJ, et al. Canadá</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La combinación doxilamina-piridoxina (10mg c/6h) reduce los síntomas sin aumentar riesgos congénitos. Ciclizina (50mg c/8h) no destaca frente a otros tratamientos y no se considera teratogénica. Prometazina (25mg c/8h) es efectiva sin riesgos mayores. Dimenhidrinato (25-50mg c/6h) es superior a placebo y seguro. Metoclopramida (10mg c/8h) reduce síntomas, con precaución por posibles defectos genitales. Ondansetrón (4mg c/8h) es altamente efectivo (14).</p>
<p>Judith A. Smith, Karin A. Fox, Shannon M. Clark 2024 Países Bajos</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Piridoxina: 10-25mg c/6-8h (reduce náuseas). • Doxilamina 10mg + Piridoxina 10mg antes de acostarse (moderadamente eficaz) <p>Segunda línea:</p>

- Difenhidramina: 25mg c/4-6h o 50mg c/6-8h.
- Dimenhidrinato: 25-50mg c/4-6h (efectivo para vómitos, con efectos secundarios).
- Meclizina: 25 mg c/4-6h (efectivo para mareo).
- Metoclopramida: 5-10mg c/6-8h (riesgo de discinesia).
- Prometazina: 12.5-25mg c/4h (alivia, con efectos adversos).
- Ondansetrón: 4mg c/8h (evitar en el primer trimestre, moderadamente eficaz).

Tercera línea:

- Reemplazo de líquidos (15).

<p>Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, Gadsby R, O'Hara M, Hodson K, et al</p>	<p>2024 Reino Unido</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La primera línea incluye antieméticos como antihistaminas (H1), fenotiazinas y piridoxina-doxilamina. En la segunda línea, ondansetrón es seguro, pero con advertencias por leve aumento del riesgo de defectos cardíacos u orofaciales en el primer trimestre, reservándose si la primera línea falla. Metoclopramida, también en segunda línea, es segura con riesgo de efectos extrapiramidales, y puede combinarse con otros antieméticos (16).</p>
<p>Elkins, Jaclyn R. MS, RDN, LD/N; Oxentenko, Amy S. MD, FACG; Nguyen, Linda Anh B. MD, FACG.</p>	<p>2022 USA</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La piridoxina (10-25mg c/8h) es efectiva sin efectos secundarios notables. La combinación doxilamina (10mg) más piridoxina (10mg) dos veces al día mejora los síntomas. Ondansetrón, aunque más efectivo, tiene riesgos de anomalías congénitas si se usa antes del primer trimestre (reemplazo: prometazina o difenhidramina). Corticoesteroides, como la metilprednisolona, reducen la re-hospitalización (17).</p>
<p>Lowe SA, Steinweg KE.</p>	<p>2022 Reino Unido</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La primera línea incluye metoclopramida 10mg TID (sedación, efectos neurológicos), doxilamina (6,25-25mg TID, provoca sedación), ciclizina (12,5-50mg TID, causa sedación severa), difenhidramina (25-50mg TID, causa sedación y efectos colinérgicos),</p>

y prometazina (25mg TID, sin efectos secundarios significativos). La segunda línea incluye ondansetrón (4-8mg hasta tres veces al día, precaución con prolongación del QT y estreñimiento severo). La tercera línea usa prednisona (40-50mg/día, reducción rápida a dosis mínima de 5-12,5 mg/día) (18).

Discusión

La combinación de doxilamina y piridoxina se destaca como una terapia de primera línea, respaldada por estudios que indican un éxito terapéutico significativo en aproximadamente el 70% de los casos tratados; este enfoque no solo reduce las náuseas y los vómitos, sino que también minimiza los riesgos asociados con otros tratamientos más invasivos; su clasificación como categoría A en el embarazo sugiere que no se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas lo que la convierte en una opción segura y efectiva (12,17).

Otras alternativas, consideradas como segunda línea de tratamiento, incluyen antihistamínicos como el dimenhidrinato y la difenhidramina, que han demostrado ser más eficaces que el placebo y son clasificados como Categoría B en el embarazo, aunque pueden causar efectos secundarios como sedación, boca seca, mareos y estreñimiento.

Por otro lado, la metoclopramida, un antagonista de los receptores de dopamina D2, emerge como una opción eficaz dentro del grupo de los antagonistas dopaminérgicos, demostrando seguridad y eficacia en múltiples estudios clínicos recientes, consolidándose como una alternativa valiosa especialmente en casos resistentes y obteniendo una categoría B en el embarazo (10,14), aunque en varios estudios se la posiciona en la segunda línea de tratamiento, algunos autores la posicionan como parte de la primera línea, mientras que otro estudio la establece como una opción de tercera línea (13,18), además es importante tener en cuenta los posibles efectos secundarios asociados con su uso, como síntomas extrapiramidales.

La prometazina ha demostrado ser eficaz en la reducción de náuseas y vómitos asociados a la HG, sin aumentar el riesgo de anomalías congénitas, aunque puede provocar efectos anticolinérgicos significativos, como sequedad bucal, visión borrosa y estreñimiento, lo que puede limitar su tolerabilidad en algunas pacientes (19). La literatura actual apoya su uso con una dosificación adecuada para maximizar los beneficios clínicos y mejorar el bienestar materno-fetal (14,18).

No se considera seguro el uso extendido de ondansetrón, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, aunque es eficaz para el control de los síntomas de la HG; estudios sugieren una posible asociación con riesgos aumentados de defectos cardíacos y orofaciales, lo cual plantea preocupaciones sustanciales sobre su seguridad en este contexto específico; este hallazgo subraya la necesidad urgente de explorar alternativas terapéuticas más seguras y eficaces que puedan mitigar estos riesgos potenciales sin comprometer el alivio sintomático necesario para las pacientes (20,21).

En el horizonte de la investigación futura, se vislumbra el potencial de la mirtazapina (antidepresivo tetracíclico, categoría C) como una opción terapéutica prometedora para la HG. Aunque su uso en el embarazo aún no está ampliamente establecido, estudios preliminares sugieren que la mirtazapina puede ofrecer un perfil beneficio-riesgo favorable, proporcionando alivio efectivo de los síntomas sin los efectos adversos graves asociados con otros medicamentos, como el ondansetrón (11,22); la exploración continua de la mirtazapina en este contexto podría abrir nuevas posibilidades para mejorar el manejo de la HG, ofreciendo a las pacientes y a los profesionales de la salud una opción terapéutica adicional que combine eficacia clínica con seguridad durante el embarazo. (23,24)

A nivel regional se ha evidenciado empíricamente el uso indiscriminado del fármaco 6-COPIN (clorhidrato de clorfenotiazinilscopina) para el control terapéutico de los síntomas de náuseas y vómitos asociados a la patología obstétrica. No obstante, al análisis bibliográfico dicho fármaco no está descrito ni agregado como parte de las líneas del tratamiento oral para la hiperémesis gravídica; esto se debe, en parte, a los efectos secundarios reportados, entre los que se encuentran somnolencia, temblores, vértigos, distonías y sequedad de boca, tal como lo ha señalado Ducarme en su estudio (25).

Conclusiones

Se recomienda la combinación de doxilamina y piridoxina como la primera línea de tratamiento debido a su éxito terapéutico significativo en la mayoría de los casos y a su perfil de seguridad, ya que no presenta riesgo de anomalías congénitas.

Las terapias de segunda línea, como los antihistamínicos (dimenhidrinato, difenhidramina) y la metoclopramida, también han demostrado ser eficaces, destacándose esta última como una alternativa valiosa en casos resistentes debido a su equilibrio entre eficacia y seguridad. Surge

como una opción prometedora la mirtazapina (antidepresivo tetracíclico -antagonista de receptores alfa-2 adrenérgico), aunque se necesita mayor investigación para respaldar su uso.

En casos donde no se obtenga una respuesta favorable con tratamiento oral y ambulatorio, se recomienda la hospitalización para la respectiva rehidratación intravenosa, corrección de desequilibrios electrolíticos y el manejo de las deficiencias nutricionales.

Referencias

1. Rojas LA, Cruz BH, Rojas LA, Rojas AE, Rojas AE, Villagómez MD. Hiperémesis gravídica nuevas evidencias. 2023; 14. <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn>
2. Popa S, Barsan M, Caziuc A, Pop C, Muresan L, Popa L, et al. Life-threatening complications of hyperemesis gravidarum. *Exp Ther Med.* 2021; 21: 6. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10074>
3. Franken SS, García AM, Valenzuela L. Manejo de la hiperémesis gravídica según gravedad clínica. *Revista Medica Sinergia.* 2021; 6: 692. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i7.693>
4. Maldonado M. Dificultades psicosomáticas en la etapa perinatal. In: Maldonado MD, Saucedo GJ, editors. *Salud mental perinatal*, Washington D.C.: World Cancer Research Fund International; 2011, p. 229–225.
5. Martínez AM, Moscoso AP, Rozada CA, Saglie VS. Hospitalizaciones por hiperémesis gravídica durante el 2018- 2021 en Chile. 2023;17. www.revista.anacem.cl
6. Ministerio de Salud Pública. *Control Prenatal. Primera. Dirección Nacional de Normatización – MSP*, editor. Quito; 2016, p27-25.
7. Her foundation. Evaluación de la puntuación de predicción del nivel de hyperemesis (HELP). <https://www.hyperemesis.org/tools/help-score/>; 2022. [consultada 2024.08.24].
8. Liu C, Zhao G, Qiao D, Wang L, He Y, Zhao M, et al. Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Medicine.* *Frontiers Media S.A.* 2022; 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.809270>
9. Mou Keng M, Rivera Solís YM, Vargas Cabezas EM. Hiperemesis gravídica: abordaje y opciones terapéuticas. *Revista Medica Sinergia.* 2022; 7: e782. <https://doi.org/10.31434/rms.v7i4.782>

10. Carrión J. Náusea y vómito en el embarazo: Actualización del manejo. Indexia. 2021. <https://revistaindexia.com/2021/04/08/nausea-y-vomito-en-el-embarazo-actualizacion-del-manejonausea-y-vomito-en-el-embarazo-actualizacion-del-manejo/>
11. Yu Z, Qi K, Prasad A, Xian W, Nalliah S. Clinical practice guidelines for the management of hyperemesis gravidarum: A systematic review and quality appraisal with AGREE II. *AJGP*. 2022; 51: 10. 10.31128/AJGP-01-22-6288
12. Sánchez F. Hiperémesis gravídica: una revisión bibliográfica. *South American Research Journal*. 2022; 2: 54–45. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7593879>
13. Jennings LK, Mahdy H. *Hyperemesis Gravidarum*. USA: STATPEARLS. 2023
14. Jansen LAW, Shaw V, Grooten IJ, Koot MH, Dean CR, Painter RC. Diagnosis and treatment of hyperemesis gravidarum. *CMAJ*. 2024; 196: 485-477. <https://doi.org/10.1503/cmaj.240608>
15. Smith JA, Fox KA, Clark SM. Nausea and vomiting of pregnancy: Treatment and outcome, Up to date data; <https://www.uptodate.com/contents/nausea-and-vomiting-of-pregnancy-treatment-and-outcome/print>
16. Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, Gadsby R, O'Hara M, Hodson K, et al. The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69). *BJOG*. 2024; 131: 30–1. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17739>
17. Elkins JR, Oxentenko AS, Nguyen LAB. Hyperemesis Gravidarum and Nutritional Support. *American Journal of Gastroenterology*. 2022; 117: 9-2. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001957>
18. Lowe SA, Steinweg KE. Review article: Management of hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy. *Emergency Medicine Australasia*. 2022;34:9–15. <https://doi.org/10.1111/1742-6723.13909>
19. Mares R, Morrow A, Shumway H, Zapata I, Forstein D, Brooks B. Assessment of management approaches for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting of pregnancy: a retrospective questionnaire analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04922-6>
20. 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. *Journal of Turkish Society of*

- Obstetric and Gynecology. 2022;19:162–9.
<https://doi.org/10.4274%2Ftjod.galenos.2022.14367>
21. Andrade C. Major congenital malformation risk after first trimester gestational exposure to oral or intravenous ondansetron. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2020; 81.
<https://doi.org/10.4088/jcp.20f13472>
 22. Ostefeld A, Petersen TS, Futtrup TB, Andersen JT, Jensen AK, Westergaard HB, et al. Validating the effect of Ondansetron and Mirtazapine in Treating hyperemesis gravidarum (VOMIT): Protocol for a randomised placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2020; 10.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034712>
 23. Ostefeld A, Petersen TS, Pedersen LH, Westergaard HB, Løkkegaard ECL, Andersen JT. Mirtazapine exposure in pregnancy and fetal safety: A nationwide cohort study. *Acta Psychiatr Scand*. 2022; 145: 557–67. <https://doi.org/10.1111/acps.13431>
 24. Gizem A, Betül Tokgöz Çakır, Serap Topkara Sucu, Gülşan karabay, Mevlüt Bucak, Can Ozan Ulusoy, et al. An Alternative Therapeutic Approach For Hyperemesis Gravidarum That is Unresponsive to Conventional Treatment: Mirtazapine. *Res Sq*. 2024.
<http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-3882240/v1>
 25. Ducarme G. Náuseas y vómitos del embarazo. *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2024; 60: 9–1. 10.1016/S1283-081X(23)48753-X

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).